

**Omid Selseleh-Zarkesh**

Vitamin D-Defizit, Knochendichte und osteologische Marker des Knochenstoffwechsels bei türkischen Migranten in Deutschland im Vergleich zu einer deutschen Kontrollgruppe



**INAUGURALDISSERTATION**

zur Erlangung des Grades eines  
Doktors der Zahnheilkunde  
des Fachbereichs Medizin der  
Justus-Liebig-Universität Gießen



*édition scientifique*  
**VVB LAUFERSWEILER VERLAG**



**Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt.**

Jede Verwertung ist ohne schriftliche Zustimmung des Autors oder des Verlages unzulässig. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung in und Verarbeitung durch elektronische Systeme.

1. Auflage 2009

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without the prior written permission of the Author or the Publishers.

1<sup>st</sup> Edition 2009

© 2009 by VVB LAUFERSWEILER VERLAG, Giessen  
Printed in Germany



*édition scientifique*  
**VVB LAUFERSWEILER VERLAG**

STAUFENBERGRING 15, D-35396 GIESSEN  
Tel: 0641-5599888 Fax: 0641-5599890  
email: [redaktion@doktorverlag.de](mailto:redaktion@doktorverlag.de)

**[www.doktorverlag.de](http://www.doktorverlag.de)**

**Vitamin D-Defizit, Knochendichte und osteologische  
Marker des Knochenstoffwechsels bei türkischen  
Migranten in Deutschland im Vergleich zu einer  
deutschen Kontrollgruppe**

**INAUGURAL-DISSERTATION**  
zur Erlangung des Grades eines  
Doktors der Zahnheilkunde  
des Fachbereichs Medizin der  
Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von

**Omid Selseleh-Zarkesh**

geboren in Shiraz / Iran

Gießen, 2009

**Aus der Abteilung Rheumatologie,  
Klinische Immunologie, Physikalische Medizin und Osteologie  
der Kerckhoff-Klinik in Bad Nauheim**

**Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. U. Müller-Ladner**

**Gutachter: Prof. Dr. med. Uwe Lange**

**Gutachter: Prof. Dr. med. Hilmar Stracke**

**Tag der Disputation: 15.07.2009**

*für Meine Eltern*

# Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis .....</b>	<b>4</b>
<b>1 Einleitung.....</b>	<b>6</b>
1.1 Osteoporose und Osteomalazie.....	6
1.1.1 Osteoporose und Osteopenie: Definition und Abgrenzung .....	10
1.2 Regulation des Knochenmetabolismus.....	12
1.2.1 Kalzium .....	15
1.2.2 Phosphate.....	18
1.2.3 Alkalische Phosphatase .....	18
1.2.4 Vitamin D <sub>3</sub> .....	19
1.2.5 Osteocalcin .....	23
1.2.6 $\beta$ -CrossLaps.....	24
1.2.7 TRAP 5 (tartratresistentes Isoenzym der sauren Phosphatase) .....	25
1.2.8 Parathormon .....	26
1.3 Osteodensitometrie.....	31
1.3.1 T- und Z- Score .....	32
1.3.2 Messlokalisation.....	35
<b>2 Problem und Fragestellung.....</b>	<b>37</b>
2.1 Ziele dieser Studie .....	38
<b>3 Methodik und Statistik.....</b>	<b>39</b>
3.1 Studienaufbau.....	39
3.2 Laborbestimmungen .....	40
3.2.1 Kalzium .....	40
3.2.2 Phosphat.....	40
3.2.3 Alkalische Phosphatase.....	40
3.2.4 25-Hydroxy-Vitamin D .....	41
3.2.5 Osteocalcin .....	41
3.2.6 $\beta$ -CrossLaps.....	42
3.2.7 TRAP5b .....	42
3.2.8 Intakt-Parathormon .....	43
3.3 Knochendichtemessung.....	44
3.4 Statistik .....	44
<b>4 Ergebnisse.....</b>	<b>46</b>
4.1 Demographische Daten .....	46

4.2	Knochendichtemessung- und Laborergebnisse .....	47
<b>5</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>59</b>
5.1	Diskussion der Methodik .....	59
5.1.1	Probenaufbereitung .....	59
5.1.2	Auswahl der Messparameter .....	59
5.1.3	Knochendichtemessverfahren.....	61
5.2	Diskussion der Ergebnisse.....	63
5.3	Schlussfolgerung und Ausblick .....	69
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung – Summary .....</b>	<b>71</b>
6.1	Zusammenfassung.....	71
6.2	Summary.....	73
<b>7</b>	<b>Anhang.....</b>	<b>74</b>
7.1	Abbildungsverzeichnis .....	74
7.2	Tabellenverzeichnis .....	75
7.3	Abkürzungsverzeichnis .....	77
<b>8</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>80</b>
<b>9</b>	<b>Lebenslauf .....</b>	<b>100</b>
<b>10</b>	<b>Danksagung .....</b>	<b>101</b>
<b>11</b>	<b>Erklärung .....</b>	<b>102</b>



# 1 Einleitung

## 1.1 Osteoporose und Osteomalazie

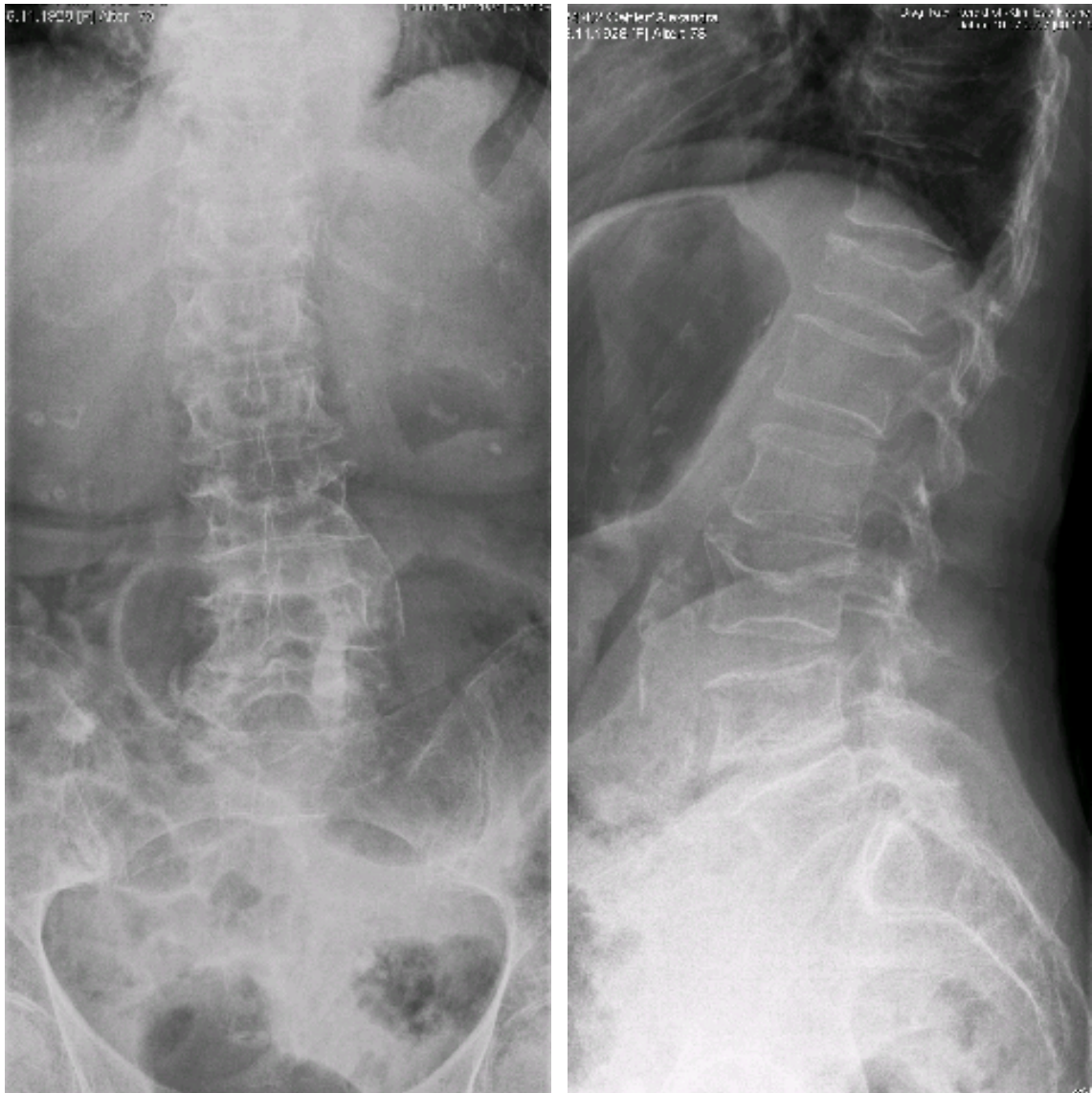
Osteoporose und Osteomalazie sind systemische metabolische Knochenerkrankungen, welche die Zusammensetzung, Architektur und Funktion des Knochens beeinträchtigen. Aufgrund der demographischen Entwicklung und sensitiven Nachweisverfahren werden beide Erkrankungen zunehmend häufiger diagnostiziert. In Deutschland sind insbesondere ältere und chronisch kranke Menschen oder Bewohner in Seniorenheimen betroffen.

In den 70er Jahren findet sich zum ersten Mal der Begriff der „Migrantenosteomalazie“ im englischsprachigen Raum. Dabei fand sich eine erhöhte Prävalenz eines Vitamin D-Mangels und sekundären Hyperparathyreoidismus bei Migranten aus Pakistan und Indien. Erste Resultate zur Migrantenosteomalazie bei in Deutschland lebenden Türken finden sich Mitte der 70er Jahre (Offermann 1978), danach wurde eine größere Studie erst kürzlich publiziert (Erkal et al. 2006). Das Interesse dieser Studie galt der Prävalenz eines Vitamin D-Mangels und sekundären Hyperparathyreoidismus sowie möglichen Risikofaktoren bei Migranten aus der Türkei in Deutschland im Vergleich zu Deutschen in Deutschland und Türken in der Türkei. Dabei fand sich ein Vitamin D-Defizit signifikant häufiger bei der türkischen Bevölkerung, unabhängig ob eine Migration vorlag oder nicht. Türkische Frauen waren dabei stärker betroffen, insbesondere migrierte Tüorkinnen die eine Kopfbedeckung trugen, wiesen signifikant häufiger einen sekundären Hyperparathyreoidismus auf. Auch der geographische Wohnsitz („Breitengrad“) hatte einen Einfluss auf die Vitamin D Spiegel: so zeigten Türken, die in der Türkei im Süden lebten, mit die höchsten Werte.

Bei der Osteomalazie handelt es sich um eine systemische Knochenerkrankung infolge einer Mineralisationsstörung, durch die der Knochen seine Stabilität verliert und sich verformt. Hier liegt im Unterschied zur Osteoporose nur eine Abnahme des Mineralgehaltes vor, nicht der gesamten Knochenmatrix. Meistens geht die Erkrankung auf einen Vitamin D-Mangel, seltener auf eine

Störung des Phosphatstoffwechsels, zurück. Während sich die Erkrankung im Kindesalter als Rachitis manifestiert, mit Fehlbildungen des Skelettsystems / Verformungen der Wirbelsäule und unteren Extremitäten, geringer Muskelkraft und unzureichender Zahnbildung, äußert sie sich beim Erwachsenen vergleichsweise uncharakteristisch. Die ersten Symptome sind auch hier Muskelschwäche, diffuse Gelenkbeschwerden und Schmerzen am gesamten Skelettsystem („Pseudorheumatismus“). Diese sind unspezifisch und gleichen teilweise normalen Altersbeschwerden. Aus diesem Grund wird die Krankheit meist erst spät erkannt. Durch den Vitamin D-Mangel besteht oftmals neben der Muskelschwäche im Rahmen der Osteomalazie eine erhöhte Knochenbruchgefahr. Darüber hinaus scheint ein Vitamin D-Mangel auch das Risiko und die Ausprägung zahlreicher chronischer Krankheiten wie Tumorleiden, Autoimmunerkrankungen, Infektionskrankheiten und kardiovaskuläre Krankheiten zu erhöhen (Barthel & Scharla 2003).

Mit der Osteomalazie ist vor allem beim Erwachsenen eine Osteoporose assoziiert. Wie für kaum eine andere Erkrankung gilt hier, dass die Prävention von herausragender Bedeutung ist und sich der Krankheitsverlauf über die Beachtung nicht modifizierbarer, respektive die Beeinflussung modifizierbarer Risikofaktoren, positiv steuern lässt (Därr et al. 2008).

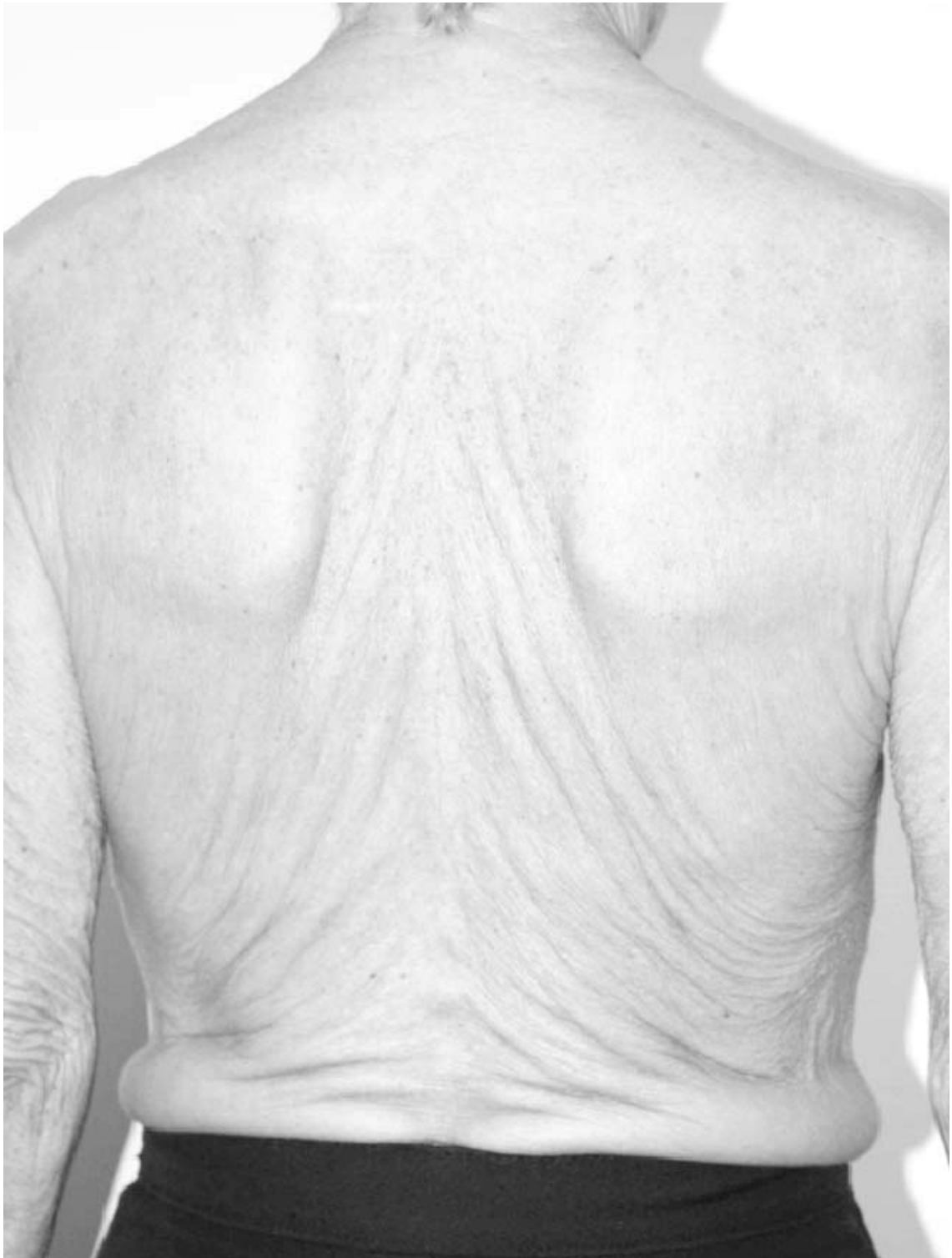


**Abb. 1: Röntgenbilder der LWS in zwei Ebenen bei Osteomalazie**

Wirbelfrakturen sowie Wirbeldeformierungen und die damit einhergehende Verkrümmung der Wirbelsäule führen zu einem Längenverlust des Oberkörpers.

Es entsteht der Eindruck, dass die Arme zu lang sind. Die Haut des Rückens legt sich in schlaffe, schräg verlaufende Falten. Sichtbar wird das so genannte „Tannenbaumphänomen“.

(Quelle Prof. Dr. med. U. Lange, Bad Nauheim)



**Abb. 2: Tannenbaumphänomen** als Zeichen des Größenverlustes bei fortgeschrittener Osteoporose. Weil die Haut nicht «mitschrumpft», entstehen Hautfalten, die von der Rückenmitte nach beiden Seiten abwärts verlaufen und die Form eines Tannenbaums nachbilden. (Quelle Prof. Dr. med. U. Lange, Bad Nauheim)

### 1.1.1 Osteoporose und Osteopenie: Definition und Abgrenzung

Die Osteoporose wird definiert als eine lokal begrenzte oder allgemeine Reduktion von Knochenmasse, -struktur und -funktion. Diese betrifft sowohl den organischen als auch den anorganischen Anteil des Knochens. Klinisch unterscheidet man eine Osteopenie ohne Knochenbrüche (Synonym: präklinische Osteoporose bzw. altersassoziierter Knochenverlust) von einer Osteoporose ohne oder mit bestehender Fraktur (manifeste Form).

Der quantitative Verlust an Knochenmasse kann begrenzt bleiben („slow loser“) oder mehr als 5% pro Jahr betragen („fast loser“). Die stärksten Verluste treten in den ersten drei bis sechs Jahren nach der Menopause auf. Die periphere Umwandlung von Androstendion - vor allem im Fettgewebe - zu Estradiol und Estron könnte begründen, weshalb sehr schlanke Frauen ein höheres Osteoporoserisiko aufweisen als Übergewichtige (Wardlaw 1996). Obwohl die „peak bone mass“ und das Osteoporoserisiko entscheidend durch genetische und endokrine Faktoren beeinflusst werden, spielen auch Lebensstilfaktoren eine wichtige Rolle (Bonjour & Rizzoli 1996). Neben der körperlichen Aktivität hat zudem die Ernährung einen entscheidenden Einfluss auf die Knochengesundheit (Prentice 2004, Ilich & Kerstetter 2000, Zittermann 1997).

Der Begriff Osteopenie beschreibt das altersabhängige quantitative Defizit von Knochenmaterial verglichen mit Gesunden gleicher Altersklasse oder mit der maximalen Knochenmasse („peak bone mass“) eines jungen Erwachsenen. Trotz des Knochengewebsschwundes ändert sich das Verhältnis zwischen der kollagenen Grundsubstanz (Ossein) und den mineralischen Knochenanteilen nicht. Ausgeprägte qualitative Mängel der Skelettfinstruktur können schon bei geringen Belastungen oder Verletzungen einen Knochenbruch herbeiführen. Sinkt die Knochenmasse unter einen bestimmten Mindestwert („Frakturschwelle“) oder kommt es zu einem Knochenbruch, spricht man von dem Vollbild der Osteoporose bzw. der klinisch manifesten Osteoporose. Diese wird in eine primäre und eine sekundäre Form unterteilt.

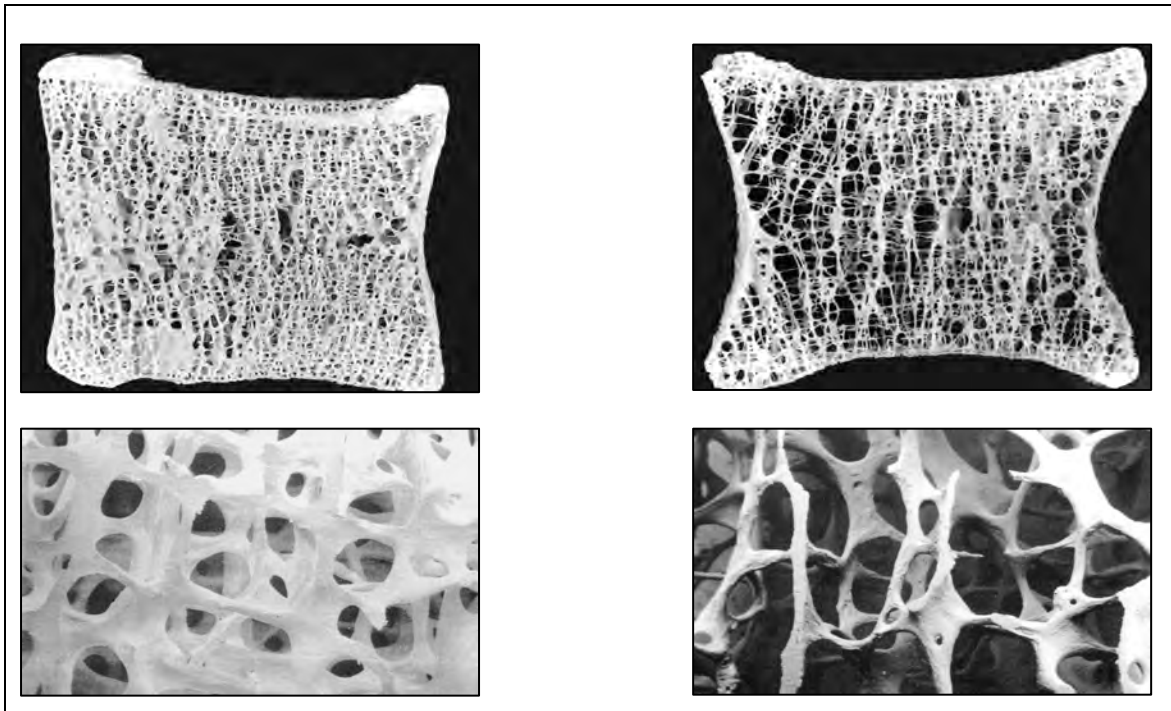
Der Manifestation einer primären Verlaufsform liegen metabolische Störungen des Knochens zugrunde, sie entsteht vorwiegend durch postmenopausale Änderungen des Hormonhaushalts. Die sekundären Osteoporosen machen

einen Anteil von nur etwa 5% aus und betreffen beide Geschlechter fast gleichermaßen. Verursacht werden sie z. B. durch medikamentöse Therapien (z. B. Corticoide, Zytostatika), Immobilisation, endokrine Störungen (z. B. Hypercortisolismus, Hyperthyreose), sowie Mangelernährung (z. B. entzündlich rheumatische Erkrankungen, zystischer Fibrose oder Malabsorptionsstörungen infolge einer Zöliakie).

Unterschiede zwischen Osteoporose	Typ I	und	Typ II
<i>Alter</i>	51 - 57 Jahre		ab 70 Jahre
<i>Geschlechter-Verhältnis (w:m)</i>	6 :1		2 :1
<i>Typ des Knochenverlustes</i>	vorwiegend trabekulär (Spongiosa)		trabekulär und kortikal
<i>Knochenabbaurate</i>	beschleunigt		langsam, aber kontinuierlich
<i>Frakturlokalisation</i>	Wirbelkörper (Kompression)		Wirbelkörper und Hüfte
<i>Aktivität der Parathyroideae</i>	vermindert		erhöht
<i>Konversion 25-OH-D zu 1,25-(OH)<sub>2</sub>-D</i>	sekundäre Abnahme		primäre Abnahme
<i>Hauptursachen</i>	menopausal bedingt		altersbedingt

**Tab. 1: Osteoporose-Unterschiede, Typ I und II**

Generell tragen postmenopausale Frauen, bei denen die Gonadenfunktion erloschen ist, ein größeres Osteoporoserisiko als Männer. Durch einen Estrogenentzug wird die Synthese osteolytisch-aktiver Zytokine stimuliert (IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ ) und die Sekretion von Calcitonin aus den C-Zellen der Schilddrüse gehemmt. Daraus resultiert eine gesteigerte Knochenresorption und Kalzium gelangt vermehrt in die Blutbahn. Der entstehende Abfall der PTH-Sekretion führt in den Nieren zu einer Hemmung der Calcitriol-Bildung und zu einer Steigerung der renalen Kalzium-Ausscheidung. Beide Faktoren beeinträchtigen die Kalziumbilanz und forcieren den Zytokin-bedingten Abbau der Knochenmatrix (Ziegler 2001).



**Abb. 3: Wirbelkörper**

**links: mit gesundem trabekulären Knochen rechts: mit Osteoporose (unten: vergrößert)**

(Quelle: Prof. Dr. med. U. Lange, Bad Nauheim)

## 1.2 Regulation des Knochenmetabolismus

Der Knochen gehört zu den stoffwechselaktivsten Organen des menschlichen Körpers und wird wiederum in hohem Maße durch metabolische Prozesse anderer Organsysteme beeinflusst. Die Beeinflussung des Knochens durch Steroidhormone, die Aktivität der Nebenschilddrüsen oder auch der Vitamin D-Stoffwechsel sind hierfür exemplarische und herausragende Beispiele.

Das Knochengewebe unterliegt verschiedenen Regulationsmechanismen, an denen Vitamin D<sub>3</sub> und andere körpereigene Hormone und Mediatoren (Parathormon, Calcitonin, Östrogen, Androgen, Kortikosteroide, Schilddrüsenhormone, Somatotropes Hormon, Vitamin A) teilhaben. Außer diesem exokrinen System bestehen weiter para- und autokrine Regulationsmechanismen. Die para- und autokrinen Mediatoren der Knochenmatrix wirken vor allem mitogen. Das bedeutet, dass sie die Proliferation vorhandener Osteoprogenitorzellen regulieren. Osteoblasten produzieren unter anderem IGF-1 und IGF-2 (Insulin like growth factor), PGE<sub>2</sub> (Prostaglandin E<sub>2</sub>), Interleukin -1, -3, -6, -8, -11, BMP-2, -4, -6, -7, TGF-β<sub>1</sub> und

- $\beta$ 2 und FGF-2 (Fibroblast growth factor 2). Sie besitzen Rezeptoren für Parathormon, Östrogen, Androgen, Glukokortikoide, 1-25-OH D<sub>3</sub>, Retinoide, Prostaglandin, IGF-1 und -2, FGF, TGF- $\beta$ , BMP, PDGF-a und -b, IL-1, -3, -4 und -11 (Raisz & Rodan 1998, Niethard et al. 1997, Christenson 1997, Byers 1994). Die aktive Zelle des Knochenabbaus ist der Osteoklast. Die zentrale Zelle in der Regelung der Osteoblastenaktivität ist der Osteoblast bzw. die Stromazelle. Die Steuerung der Osteoblastenaktivität erfolgt endokrin über entsprechende Hormone wie Parathormon, D-Hormon und Calcitonin sowie über die dazugehörigen Rezeptoren des Osteoblasten. Als Resultat der Aktivierung werden Mediatoren gebildet, die parakrin auf monozytäre Vorläuferzellen oder Makrophagen wirken und zur Bildung von Osteoklasten führen. Eine Proliferation der Makrophagen wird durch M-CSF („macrophage colony stimulating factor“) bewirkt. Die Produktion von M-CSF wird durch Interleukin-1 und Tumornekrosefaktor (TNF) angeregt und durch Estradiol gehemmt. Eine weitere Differenzierung zu Osteoklasten bewirkt das RANK-RANKL-OPG-System (RANKL = „receptor-activator of NF $\kappa$ B-ligand“, OPG = Osteoprotegerin). Zur Regulierung ist Osteoprotegerin als Antagonist am Rezeptor bekannt. Osteoprotegerin ruft nach Rezeptorbindung keine Signaltransduktion hervor und hemmt somit die Osteoklastenreifung (Kornak et al. 2003, Kimble et al. 1996). Durch die Degradation der Matrix werden Enzyme wie die knochenspezifische saure und alkalische Phosphatase sowie Fragmente der Matrix in die Zirkulation freigesetzt und können im Serum nachgewiesen werden.

### **Biochemische Marker des Knochenmetabolismus**

Es ist möglich, durch einen Nachweis von Enzymen, Hormonen oder Abbauprodukten des Knochenstoffwechsels im peripheren Blut und/oder im Urin über die Dynamik von Knochenumbauprozessen Auskunft zu erhalten. Da einer Störung des Gleichgewichtes im Knochenumbau eine Veränderung des Auf- oder Abbaus zugrunde liegen kann, sind für endokrine, parakrine, anabole und katabole Parameter Bestimmungsmethoden entwickelt worden.



**Klinisch-chemische Parameter des Knochenstoffwechsels:****endokrin**

- ⇒ Parathormon                      ⇒ cAMP
- ⇒ Vitamin D-Hormon              ⇒ Kalzitinin

**parakrin**

- ⇒ Osteoprotegerin                ⇒ RANKL (receptor-activator of NFκB ligand)

**anabol**

- ⇒ Alkalische Phosphatase      ⇒ Procollagen-I-Telopeptide (PICP, PINP)
- ⇒ Osteocalcin                    ⇒ knochenspezif. alkalische Phosphatase

**katabol**

- ⇒ Hydroxyprolin(e)              ⇒ Hydroxylysin(e)
- ⇒ Tartratresistente saure Phosphatase (TRAP®)
- ⇒ Pyridinium Crosslinks
  - Pyridinoline (frei / gesamt)
  - Desoxypyridinoline (frei / gesamt)
- ⇒ N-Telopeptide
  - N-terminales Kollagen-I-Telopeptid (NTxI)
- ⇒ C-Telopeptide
  - C-terminales Kollagen-I-Telopeptid (β-CrossLaps®)
  - C-terminales Kollagen-I-Oktapeptid (CTX)
- ⇒ Kalzium, Phosphat (Serum, Urin)

### 1.2.1 Kalzium

#### Kalzium-Homöostase

Der extrazelluläre Gehalt an Kalziumionen ( $\text{Ca}^{2+}$ ) wird bei Säugetieren von homöostatischen Mechanismen überwacht und reguliert. Hierzu zählen die Nieren, der Intestinaltrakt, die Nebenschilddrüsen, Kalzitonin-sezernierende C-Zellen der Schilddrüse und das Knochengewebe (Brighurst et al. 1998, Brown 1991). Kalzium-Rezeptoren (CaR) stellen ein Schlüsselement dieses Systems dar und sind in der Lage, geringe Abweichung der  $\text{Ca}^{2+}$ -Konzentrationen wahrzunehmen und eine Gegenregulation zu veranlassen (Brown 1991).

#### Verteilung von Kalzium im Körper

Das Spurenelement Kalzium findet sich sowohl extra- als auch intrazellulär und stellt den mengenmäßig am stärksten vertretenen Mineralstoff im menschlichen Organismus dar. Bei Säugetieren wird der Spiegel an intrazellulären Kalzium-Ionen ( $\text{Ca}^{2+}$ ) in einem relativ großen Bereich reguliert (Pozzan et al. 1994). Im Gegensatz dazu wird die Konzentration der extrazellulären ionisierten Kalzium-Ionen ( $\text{Ca}^{2+}$ ) in einem relativ engen Rahmen gehalten (Brighurst et al. 1998, Brown 1991). Dadurch wird eine ständige Verfügbarkeit der Ionen gewährleistet, so dass die Erfüllung bestimmter extrazellulärer Aufgaben des Kalziums immer möglich ist. Hierzu gehören z. B. die Funktion als Co-Faktor für Gerinnungsfaktoren, Adhäsionsmoleküle und andere Proteine sowie die Kontrolle der neuronalen Erregbarkeit (Brown 1991). Weiterhin formen die Kalzium- und Phosphorsalze die Mineralkomponente des Skelettsystems. Es wird als ein stabiles Gerüst aus Knochengewebe gebildet, welches die inneren Organe schützt und Bewegungen ermöglicht. Das skelettale Gerüst kann außerdem im Falle einer mangelhaften nutritiven Zufuhr als Reservoir für Kalzium-Ionen dienen. Durch abbauende Vorgänge des Osteoklasten und die wiederherstellende Funktion der Osteoblasten variiert der  $\text{Ca}^{2+}$ -Gehalt in der unmittelbaren Umgebung des Knochens mit dessen Umbauprozessen (Brighurst et al. 1998). Durch in-vitro-Versuche konnte extrazellulären Kalzium-Ionen eine große Wirkungsvielfalt auf Knochenzellen zugeordnet werden. So stimulieren hohe  $\text{Ca}^{2+}$ -Spiegel Parameter osteoblastischer Vorgänge, wodurch wiederum eine beschleunigte

Bereitstellung von  $\text{Ca}^{2+}$  an Orten zukünftigen Knochenaufbaus ermöglicht wird (Yamaguchi et al. 1999, Quarles et al. 1997). Außerdem hemmen in in-vitro-Experimenten hohe  $\text{Ca}^{2+}$ -Werte die Bildung und Aktivität von Osteoklasten (Kanatani et al. 1999, Zaidi et al. 1999). Hohe  $\text{Ca}^{2+}$ -Spiegel hingegen stimulieren die Calcitonin-Sekretion (Bringham et al. 1998, Mc Ghee et al. 1997, Brown 1991).

### **Funktion und Aufgaben von Kalzium**

Das intrazelluläre Kalzium ist unter anderem an der Regulation zellulärer Vorgänge, wie zum Beispiel die Muskelkontraktion, Zellproliferation-, Differenzierung und -beweglichkeit, Sekretion von Hormonen und der Apoptose beteiligt (Pietrobon et al. 1990). Das im Blut vorhandene Kalzium wirkt über einen Kalzium-sensitiven Rezeptor (CaR) als vielseitiger first messenger (Brown 1999).

Wie bereits erwähnt stellt Kalzium einen essentiellen Faktor bei der Bildung eines stabilen Knochengerüsts dar, unter anderem durch Regulation der Aktivität von Osteoblasten- und -klasten. Knorpelzellen (Chondrozyten) hingegen nehmen nicht aktiv am Kalzium-Stoffwechsel teil. Dennoch kommt den Chondrozyten eine bedeutende Rolle zu, da durch die sie ein Knorpelmodell des künftigen Knochens gebildet und dieses dann progressiv durch Knochensubstanz ersetzt wird. Die Verfügbarkeit von Kalzium ist dabei zur Sicherstellung eines korrekten Wachstums und der Differenzierung der Chondrozyten und somit auch des Knochenwachstums essenziell (Jacenko & Tuan 1995, Reginato et al. 1993).

### **Aufnahme von Kalzium**

Beim Menschen nimmt der Intestinaltrakt eine Schlüsselposition in der Kalzium-Homöostase durch die Wirksamkeit der Kapazität für die kontrollierte Aufnahme von Kalzium aus der Nahrung ein. Diese Aufnahme wird von dem am häufigsten natürlich vorkommenden Metaboliten von Vitamin D, nämlich 1,25-dihydroxy-Vitamin D<sub>3</sub> (1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, Calcitriol, Vitamin D-Hormon), gesteuert (Bringham et al. 1998, Brown 1991). Die Calcitriol-vermittelte Kalzium-

Absorption ist hauptsächlich im Duodenum lokalisiert und funktioniert durch eine aktive Transzytose, welche wiederum durch das Vitamin D-abhängige Kalzium bindende Protein Calbindin gefördert wird. Die übrigen Dünndarm-Teile Jejunum und Ileum absorbieren weitaus weniger Kalziumionen. Diese können Kalzium aber sezernieren, wobei dann Fettsäuren und Gallensäuren unter Bildung von unlöslichen „Kalzium-Seifen“ gebunden werden. Dadurch können mögliche schädliche Einflüsse der freien Fettsäuren und der Gallensäuren auf die Kolonepithelzellen abgeschwächt werden (Brown 2002).

### **Speicherung von Kalzium**

Bei einer Erhöhung der Kalzium-Konzentration im Blut wird regulativ in der Schilddrüse das Hormon Calcitonin sezerniert (Copp et al. 1962). Dieses besitzt Rezeptoren im Gastro-Intestinal-Trakt, im Knochen und in den Nieren, so dass alle für den Kalzium-Metabolismus wichtigen Organe direkt von Calcitonin beeinflusst werden können.

Dieses Hormon ist weiterhin in der Lage, durch Senkung des extrazellulären Kalzium-Spiegels einen möglichen Überschuss an Kalzium-Ionen und somit eine Hyperkalzämie zu verhindern. Dies geschieht durch eine verstärkte Einlagerung dieser Ionen in die Knochensubstanz und durch eine erhöhte renale  $\text{Ca}^{2+}$ -Exkretion (Warshawsky et al. 1980).

### **Ausscheidung von Kalzium**

Die Ausscheidung von Kalzium erfolgt bei Säugetieren hauptsächlich renal und wird durch die direkte Wirkung von Calcitonin auf die Nieren gesteuert (Warshawsky et al. 1980). Die Rückresorption der Ionen in den Tubuluszellen wird verringert, so dass vermehrt Kalzium über den Harn ausgeschieden werden kann.

### 1.2.2 Phosphate

Phosphate sind Salze und Ester der Ortho-Phosphorsäuren. Sie entstehen, in dem ein, zwei oder drei Wasserstoffatome der Phosphorsäure durch Metalle ersetzt werden.

Etwa 88% des körpereigenen Phosphats befinden sich in den Knochen als Kalziumphosphat in Form von Kalziumapatit. Dieses wird dann in das Skelettsystem eingebaut. Die restlichen 12% sind im intermediären Stoffwechsel der Kohlenhydrate beteiligt und in physiologisch wichtigen Substanzen wie Phospholipiden, Nukleinsäuren und ATP enthalten. Im Blut liegt Phosphor als organisches Phosphat und organisch gebundene Phosphorsäure vor.

Weiterhin hat Phosphat die Eigenschaft, den PTH-Gehalt zu erhöhen. Hierdurch kann indirekt der Kalziumgehalt erhöht werden (Kao et al. 1982, Goltzmann et al. 1980, Raisz et al. 1979). Außerdem wird die Vitamin D3-Synthese durch einen niedrigen Phosphatspiegel gefördert (Wu et al. 1996, Henry 1979, Baxter & deLuca 1976, Gray et al. 1972).

### 1.2.3 Alkalische Phosphatase

Die alkalische Phosphatase (AP) kann im Serum nachgewiesen werden und gehört zu den wesentlichen Markern des Knochenmetabolismus. Sie kann in Untergruppen eingeteilt werden. So setzt sich die Gesamt-AP aus der gewebeunspezifischen (Leber, Knochen, Niere), der intestinalen und der plazentaren AP zusammen. Durch Nachweisverfahren, wie der Immunoassay und der ELISA-Test, können im Serum und in Knochenkulturmedien die knochenspezifischen APs (APbone und Ostase) direkt bestimmt werden.

Die gewebeunspezifischen APs unterscheiden sich in ihrer mRNA aufgrund unterschiedlicher Anordnung von Exonen und dem darauffolgenden differentiellen alternativen Splicing. Das Gen des gewebeunspezifischen Isoenzym befindet sich auf dem Genlokus 1p36.1-p34 (Matsuura et al. 1990, Weiss et al. 1988). Der Promoter des AP-Gens beinhaltet ein Response-Element, welches den Transkriptionsfaktor Forkhead (FKHR) bindet. Dieser Faktor steuert in der Leber den Glukosestoffwechsel und fördert die Osteoblastenreifung und

Knochenformation, was wiederum mit einem Anstieg der alkalischen Phosphatase vergesellschaftet ist (Hatta et al. 2002).

Die AP befindet sich als tetrameres Glykoprotein in der Plasmamembran der Osteoblasten und wird von dort aus ins Serum freigesetzt. Ihre Halbwertszeit beträgt etwa 1 bis 2 Tage, der Abbau findet in der Leber statt.

In verschiedenen Experimenten konnte eine signifikante Korrelation zwischen dem Remodelling des Knochens, vor allem der Knochenformation (Kollagenproduktion, Kalziumbilanz, Anzahl der Osteoblasten, Mineralisation der Knochenmatrix) und dem Anstieg der Serum-AP nachgewiesen werden. Hohe AP-Konzentrationen sind mit einer Hydrolyse des anorganischen Pyrophosphates, einem Hemmstoff der Knochenmineralisation, vergesellschaftet. Dieser Abfall des Pyrophosphates wie auch die Freisetzung von  $\text{PO}_4^{-3}$  aus organischem Phosphat (zur Bildung von Kalzium-Phosphat) fördern die Mineralisation.

Die Bestimmung der APbone weist eine starke Sensitivität und aufgrund der fehlenden zirkadianen Rhythmik nur geringe individuelle Schwankungen auf, so dass Messungen gut reproduzierbar und tageszeitabhängige Kontrollen nicht mehr notwendig sind (Raisz & Rodan 1998, Christiansen et al. 1998, Christenson 1997, Kress 1997, Schönau et al. 1996, Mundy 1995).

Zusammenfassend kann die Serum-AP nicht isoliert als alleiniger Marker der Knochenformation betrachtet werden. Die Bestimmung der AP-Konzentration im Serum sollte in Kombination mit einer Messung weiterer Knochenmarker und der Knochendichte durchgeführt werden. Diese Maßnahmen sind dann gut geeignet, um knochenspezifische metabolische Veränderungen aufzudecken, deren Verlauf zu verfolgen und eine antiresorptive Therapie zu kontrollieren.

#### **1.2.4 Vitamin D<sub>3</sub>**

Im 17. Jahrhundert entdeckten Glisson und Whistler bei Kindern aus stark industrialisierten Städten eine Erkrankung, die mit Deformierungen des Skelettsystems und hypotoner Muskulatur einherging (Glisson 1650, Whistler 1645). Die ursprünglich als „englische Krankheit“ und heute als Vitamin D-Mangel-Rachitis bezeichnete Knochenstoffwechselstörung resultiert aus einem Mangel an dem fettlöslichen Vitamin D<sub>3</sub> (25-(OH)D<sub>3</sub>) aufgrund unzureichender

Sonnenlicht-Einwirkung und daraus resultierender verminderter Vitamin-D-Synthese. Häufig liegt zusätzlich ein Kalzium-Mangel vor.

Obwohl Vitamin D den Namen „Vitamin“ trägt, ist seine Wirkweise den Hormonen zuzuordnen.

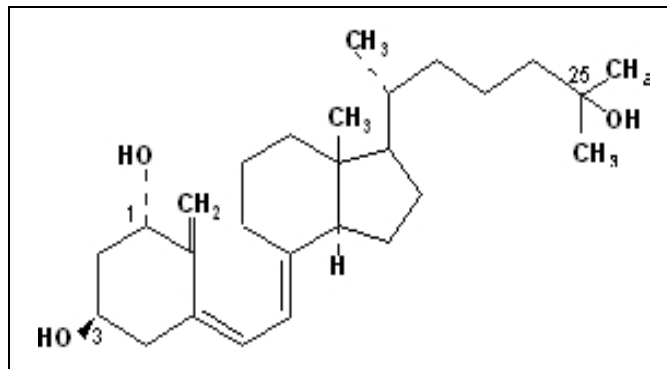
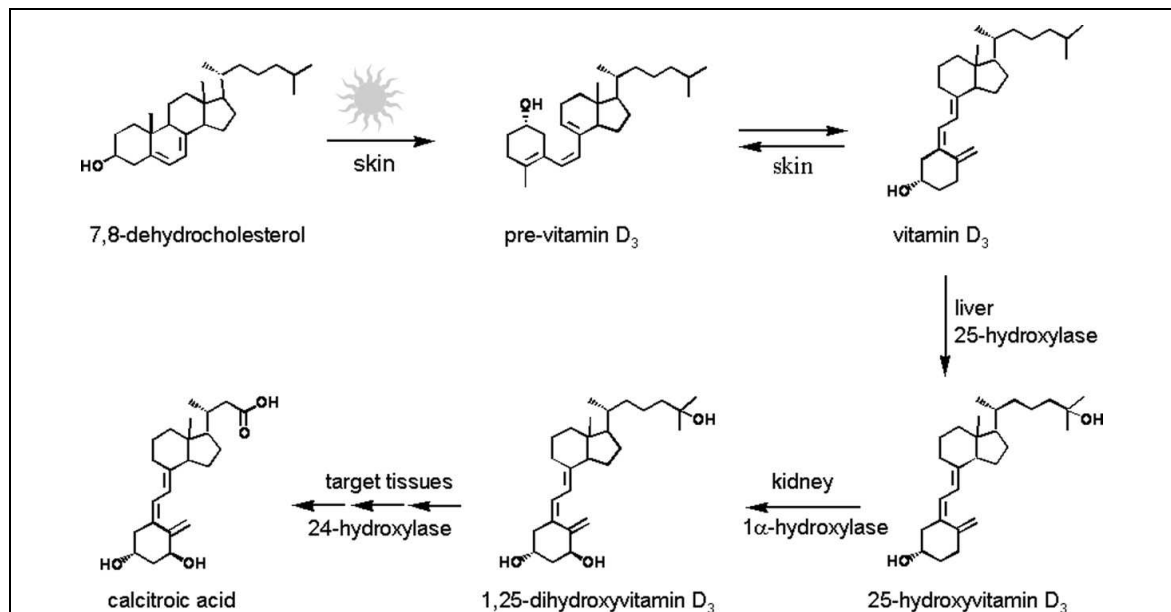


Abb. 4: Strukturformel von 1 $\alpha$ ,25(OH) $_2$ Vitamin D $_3$

Ein Teil der Vorläufer des Vitamin-D-Hormons wird direkt als Vitamin D $_3$  über die Nahrung aufgenommen, der Hauptanteil wird jedoch aus den in der Haut gelegenen Speichern für 7-Dehydrocholesterol vom Körper selbst synthetisiert. 7-Dehydrocholesterol wird in Keratinozyten der menschlichen Epidermis gespeichert und unter Sonnenlichteinwirkung (UV-B) zuerst zu Prävitamin D $_3$ , anschließend zu Vitamin D $_3$ , dem Cholecalciferol, umgewandelt (Holick 1987). Dieser photochemische Vorgang wird durch die Wellenlänge des UV-Lichtes, den Breitengrad, die Dauer der Sonnenlicht-Exposition, das (Auf-) Tragen von hautbedeckender Kleidung wie auch von Sonnencremes und das Alter des Menschen beeinflusst (Jakob 1999). Kinder und junge Erwachsene in unseren Breitengraden sind unter normalen Umständen in der Lage, durch die tägliche Bildung und Speicherung von Cholecalciferol im Frühjahr, Sommer und Herbst, die in den Wintermonaten aufgrund der ungünstigen Einstrahlung entstehende Vitamin D $_3$ -Mangelproduktion auszugleichen (Holick 1999). Von der Haut gelangt das biologisch inerte Cholecalciferol in den Blutkreislauf, wo es, gebunden an das Vitamin D-bindende Protein (DBP), dem systemischen Stoffwechsel zur Verfügung steht.

In der Leber wird Vitamin D $_3$  durch weitgehend unregulierte Hydroxylierung an C25 zu 25(OH)-Vitamin D $_3$  umgewandelt. Auch diese Substanz ist noch

biologisch unwirksam und wird zur Niere transportiert. Die  $1\alpha$ -Hydroxylase der Niere stellt das Schlüsselenzym in der Bereitstellung von biologisch wirksamem Vitamin  $D_3$ -Hormon dar. Sie hydroxyliert in den proximalen Tubuluszellen  $25(OH)$ -Vitamin  $D_3$  zum hormonell aktivem  $1,25(OH)_2D_3$ -Cholecalciferol (auch unter den Namen  $1,25$ -Dihydroxyvitamin D, Vitamin D-Hormon oder Calcitriol bekannt) (Bringhurst et al. 1998).



**Abb. 5: Syntheseweg von  $1,25(OH)_2D_3$**  (modifiziert nach Dusso et al. 2005)

Weitere Zellen wie z.B. Keratinozyten, Monozyten und Knochenzellen können  $1\alpha$ -Hydroxylase exprimieren und  $1,25(OH)_2$ -Vitamin  $D_3$  bilden (Dusso et al. 1991). Erkrankungen der Leber und des Dünndarmes reduzieren den Blutspiegel von Vitamin  $D_3$  und  $25(OH)D_3$ . Neben der renalen Form der  $1\alpha$ -Hydroxylase existieren noch weitere den Vitamin-D-Stoffwechsel modifizierende Faktoren. Zu ihnen zählen die Hydroxylasen der Haut, des Knochens und aktivierter Makrophagen. Ein verminderter Kalzium-Spiegel im Blut führt in den Zellen der Nebenschilddrüse zur Ausschüttung von Parathormon (PTH). Aus dem Anstieg von PTH und dem damit verbundenen Abfall der Phosphatkonzentration im Blut resultiert die Aktivierung der renalen  $1\alpha$ -Hydroxylase. Östrogen, Prolaktin und Somatotropes Hormon (STH) steigern direkt und indirekt die Produktion der  $1\alpha$ -Hydroxylase.  $1,25(OH)_2D_3$  hemmt über eine Rückkopplung die  $1\alpha$ -Hydroxylase sowie die Ausschüttung von PTH.



1-25-(OH)-D<sub>3</sub> und 25-(OH)-D<sub>3</sub> werden durch Hydroxylasen und Oxydasen rasch in verschiedene Metabolite abgebaut und als wasserlösliche Säuren ausgeschieden (Holick & Adams 1998, Norman & Hurwitz 1993). In den Zellen verschiedener Gewebe, z.B. Knochen (Osteoblasten, Osteozyten, Osteoklasten), Niere, Darm, Haut, Pankreas, Nebenschilddrüse, Magen, Gonaden, Hirn, Thymus, Monozyten, T- und B-Lymphozyten kann der Rezeptor für Vitamin D (VDR) nachgewiesen werden. Das 1-25-(OH)-D<sub>3</sub> bindet im Zytoplasma den nuklearen Rezeptor (VDR), gelangt als Komplex aus dem VDR, dem 1-25-(OH)-D<sub>3</sub> und dem stabilisierenden akzessorischen Protein Retinoid-X-Rezeptor (RXR) in den Zellkern und interagiert mit spezifischen DNA-Domänen, dem Vitamin D Responsive Element (VDRE), wobei die Transkription verschiedener Gene reguliert wird. Es induziert unter anderem die Expression von Osteocalcin (OC) und der alkalischen Phosphatase (AP). Die Expression von PTH und Kollagen wird gehemmt (Monier-Faugere et al. 1998, Kerner et al. 1989). Ein davon unabhängiger Signalweg führt bei Gabe von 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> innerhalb von 3 bis 5 Minuten zur Öffnung spannungsabhängiger Kalziumkanäle der Plasmamembran und darauffolgend zur Aktivierung der Proteinkinase A bzw. C.

Das Hormon 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> spielt eine entscheidende Rolle in der Formation und Mineralisation des Knochens und der neuromuskulären Übertragung. Es beeinflusst die Resorption und den Transport des Kalziums aus dem Darm, der Niere und des Knochens. Knock-out-Mäuse, deren VDR defekt ist, entwickeln Wachstumsretardierungen, fehlerhaften Knochenaufbau, Alopezie sowie einen sekundären Hyperparathyreoidismus. Sie weisen einen gesteigerten Knochenumbau auf, der sich in einer hohen Expression der Knochenmatrixproteine und der Metalloproteinasen äußert (Graedler et al. 2003). 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> spielt als Differenzierungsfaktor in verschiedenen Geweben, wie z. B. dem Knochen, dem Immunsystem und der Haut eine Rolle. Im Knochen unterstützt es die Bildung der Osteoblasten und Osteoklasten aus den unreifen Vorläuferzellen des Knochenmarkes (Liu et al. 1999). Während es die Differenzierung induziert, hemmt es die Proliferation der Zellen. Inkubiert man unreife osteoblastäre Zellen fetaler Ratten mit Vitamin D<sub>3</sub>, so hemmt es die Proliferation und damit die Bildung der extrazellulären Matrix und abhängig davon die Mineralisation und Reifung des Knochens. Vitamin D<sub>3</sub> führt zur

Aktivierung von vorhandenen reifen Osteoblasten und stimuliert die Knochenformation nach erfolgter Resorption durch Osteoklasten (Erben et al. 1997, Thavarajah et al. 1993, Owen et al. 1991). Anwendungsgebiete von 1-25-(OH)-D<sub>3</sub> und synthetischer Analoga sind die Therapie der Vitamin-D-Mangel-Rachitis im Kindesalter, der Osteomalazie, der renalen Osteopathie (Hemmung der reaktiven PTH-Ausschüttung) und der Psoriasis (Hemmung der Proliferation der Keratinozyten). Eine Überdosierung führt zur Organkalzinose, wobei die Niere (Nephrokalzinose) besonders gefährdet ist. Viele Länder, einschließlich der USA, setzen ihren Milchprodukten Vitamin D<sub>2</sub> bzw. -D<sub>3</sub> zu, um die Entwicklung einer Rachitis bei Kindern zu verhindern (Karow & Lang 1999, Holick & Adams 1998). Auch die in Deutschland hergestellten künstlichen Säuglingsnahrungen sind mit Vitamin D im Sinne einer Basissupplementierung angereichert. Zusätzlich wird in der BRD bei Säuglingen und Kleinkindern eine tägliche Verabreichung von 400-500 IE Vitamin D in Tablettenform zur Vermeidung einer Vitamin-D-Mangel-Rachitis empfohlen.

### 1.2.5 Osteocalcin

Das Osteocalcin (OC) wird von sowohl von Osteo- und Odontoblasten als auch von Megakaryozyten synthetisiert. Das OC-Gen befindet sich auf dem Chromosom 1q25-q31. Nach seiner Transkription werden Vitamin K- und CO<sub>2</sub>-abhängig Glutaminsäurereste carboxyliert. Das fertige OC-Molekül enthält dann drei Gamma-Carboxy-Glutaminsäure-Reste (Gla) und wird in der extrazellulären Matrix vor allem des adulten Knochens gespeichert. Mittels dieser Gla-Reste kann Osteocalcin Kalzium und Hydroxylapatit binden und stellt eine Hauptkomponente der nicht kollagenen Proteine des Knochens dar. Die OC-Expression wird weiterhin durch PTH und Vitamin D<sub>3</sub> reguliert. Variationen im VDR-Gen führen zu Veränderungen der Expression des Osteocalcins (Morrison et al. 1992, Kerner et al. 1989).

Die Messung des Serum-OC spiegelt, ähnlich wie die der APbone, die Aktivität der Knochenumbauvorgänge wieder und dient als Knochenumsatzmarker. So wird Osteocalcin einerseits von den Osteoblasten gebildet, wobei die Serumkonzentration mit der Neusynthese der Knochenmatrix korreliert (Schönau et al. 1996). Andererseits wird es während der Knochenresorption aus der Knochenmatrix freigesetzt und führt zur Chemotaxis der osteoklastären

Vorläuferzellen. Die OC-Expression verläuft linear zu ansteigendem Kalzium und Phosphat im Serum sowie zur steigenden Wachstums- und Mineralisationsrate. Einen steilen Anstieg der Serumspiegel findet man bei Kindern und Jugendlichen in Phasen starken Wachstums sowie bei Frauen in der Menopause (Gavaia et al. 2003, Christiansen et al. 1998, Lian et al. 1998, Raisz & Rodan 1998, Carter et al. 1996). Kontrollen von Serumwerten sind nur bedingt aussagekräftig, da Osteocalcin im Serum sehr instabil ist und einen ausgeprägten zirkadianen Rhythmus sowie eine kurze Halbwertszeit von etwa 5 Minuten aufweist.

Neuere Studien geben weiterhin Hinweise darauf, dass das Osteocalcin sowohl blutzuckersenkende Eigenschaften als auch fettabbaufördernde Eigenschaften besitzt (Ferron et al. 2008, Lee et al. 2007).

### **1.2.6 $\beta$ -CrossLaps**

CrossLinks verbinden und stabilisieren die kollagenen Fasern, welche einen Anteil von bis zu 90% der organischen Knochenmatrix ausmachen. Sie werden durch Osteoklasten freigesetzt und über den Urin ausgeschieden (Seibel & Stracke 1997). Die endständigen Peptide (Telopeptide) der kollagenen Fasern, an denen die CrossLinks haften, werden  $\beta$ -CrossLaps (auch  $\beta$ -CTx) genannt. Es handelt sich hierbei um Degradationsprodukte des C-terminalen Telopeptids des Typ I Kollagens. Die Freisetzung aus den Osteoklasten erfolgt bei beiden Markern (also CrossLinks und  $\beta$ -CTx) verstärkt in Zuständen gesteigerten Knochenab- und -umbaus. Beim Anbau knöchernen Gewebes hingegen gehen die Marker wieder zurück.

Der Nachweis der  $\beta$ -CrossLaps erfolgt im Serum und eignet sich zum Nachweis eines erhöhten Kollagenabbaus, zur Risikoabschätzung des künftigen Knochenmasseverlustes von Unbehandelten und zum Monitoring einer antiresorptiven Osteoporose-Therapie (Spanuth 2003, Okabe et al. 2001).

Bei der Beurteilung der  $\beta$ -CrossLaps-Konzentrationen ist zu beachten, dass die intraindividuelle Variabilität an zwei aufeinander folgenden Untersuchungstagen auch bei gleichem Abnahmezeitpunkt bis zu 20% betragen kann (Okabe et al. 2001). Durch Probeentnahmen bei nüchternen Personen (12-stündige Nahrungskarenz) wird die intraindividuelle tageszeitliche Variabilität von circa

34% auf circa 14% reduziert (Christgau 2000). Auch die zirkadiane Rhythmik darf nicht vergessen werden: Die höchsten Werte sind in den frühen Morgenstunden, die niedrigsten mittags zu verzeichnen (Okabe et al. 2001, Wichers et al. 1999).

Wie die Pyridinoline und andere Spaltprodukte des Kollagens werden die  $\beta$ -CrossLaps renal eliminiert und akkumulieren bei Niereninsuffizienz. So ist bei eingeschränkter Nierenfunktion zu beachten, dass eine verminderte Ausscheidung und konsekutiv höhere Serumkonzentrationen der  $\beta$ -CTx möglich sind.

Weiterhin scheinen die  $\beta$ -CrossLaps positiv mit der Höhe der alkalischen Phosphatase und dem Serum-Phosphat zu korrelieren (Przedlacki et al. 2002).

### **1.2.7 TRAP 5 (tartratresistentes Isoenzym der sauren Phosphatase)**

Die saure Knochenphosphatase gehört zur Gruppe der ubiquitär im Körper vorkommenden sauren Phosphatasen. Die unterschiedlichen Isoenzyme der sauren Phosphatasen lassen sich im Blut nachweisen und stammen überwiegend aus dem Knochen, der Prostata, den Blutzellen und der Milz. Derzeit sind fünf unterschiedliche Isoformen bekannt. Eine Einteilung kann nach der Hemmbarkeit durch Tartrationen erfolgen. Die Enzymaktivität des Prostata-Isoenzym z. B. ist durch Tartrat hemmbar, das knochenspezifische Isoenzym hingegen nicht. Dieses wird auch als Tartrat resistente saure Phosphatase (TRAP) bezeichnet. Es ist in der Osteoklastenmembran verankert und wird zur Knochenresorption freigesetzt. Seine Identität und Wirksamkeit wurde anhand von kultivierten Osteoklasten in kortikalen Knochen nachgewiesen (Lamp & Drexler 2000, Oddie et al. 2000, Nakasato et al. 1999, Zaidi et al. 1989). Durch Zugabe von AntiTRAP-Antikörpern konnte in in-vitro-Versuchen die Knochenresorption reduziert werden.

Von den verschiedenen Isoformen der TRAP sind im Rahmen der Knochenstoffwechseldiagnostik die Isoenzyme 5a und 5b von besonderem Interesse. Beide reagieren im Immunoassay mit den gleichen Antikörpern, jedoch unterscheidet sich die Isoform 5a strukturell von 5b durch zusätzliche Sialinsäurereste. TRAP5b kann neben TRAP5a spezifisch bestimmt werden, wenn bei einem pH-Wert von 6,1, also dem Wirkoptimum der Isoform 5b,

gemessen wird (Waguespack et al. 2002, Bull et al. 2002, Janickla et al. 2001, Moss et al. 1995).

Weiterhin konnte nachgewiesen werden, dass Osteoklasten nur die Isoform 5b synthetisieren und freisetzen (Halleen & Ranta 2001, Halleen et al. 2000). Die einzigen Zellen, die bisher als TRAP5a enthaltend identifiziert wurden, sind die von Makrophagen abgeleiteten Gaucherzellen der Milz bei M. Gaucher (Lam et al. 1981).

### 1.2.8 Parathormon

Parathormon nimmt eine äußerst wichtige Stellung in der Regulation des Kalziummetabolismus ein.

In den Nebenschilddrüsen (Glandulae Parathyroideae) wird zunächst das aus 115 Aminosäuren bestehende PräProParathormon gebildet. Durch eine proteolytische Modifikation entsteht schließlich über mehrere Schritte das Parathormon oder auch Parathyrin (PTH), welches aus 84 Aminosäuren zusammengesetzt ist (Habener & Kroneberg 1978). PTH weist ein pulsatile Sekretionsverhalten und einen zirkadianen Rhythmus mit höheren Werten in den abendlichen und nächtlichen Stunden auf (Seibel & Stracke 1997). Die biologische Halbwertszeit dieses Polypeptidhormons ist relativ kurz und beträgt nur einige Minuten. Sein proteolytischer Abbau erfolgt in den Epithelkörperchen, in den Nieren und in der Leber. Aufgrund der Tatsache, dass nur ein geringer Anteil des Hormons für die biologische Aktivität verantwortlich ist, entstehen bei seinem Abbau Zwischenprodukte, welche noch biologisch aktiv sind und im Blut nachgewiesen werden können.

Die Hauptaufgabe des Parathormons besteht in der Aufrechterhaltung der Kalziumhomöostase und unterliegt einem reziproken Regulationsmechanismus, für den ein G-Protein-gekoppelter kalziumsensitiver Rezeptor verantwortlich ist. Aus einer Dysfunktion der Glandulae parathyroideae resultiert ein Zustand der Hyper- oder Hypokalzämie.

Die PTH-Synthese wird durch  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  und Phosphat, die Sekretion durch den Kalziumgehalt des Blutes kontrolliert (Silver et al. 1994, Brent et al. 1988). PTH fördert in der Niere die Kalzium-Wiederaufnahme, inhibiert die Phosphat-Reabsorption und stimuliert die Aktivität der  $1\alpha$ -Hydroxylase (Lau & Bourdeau

1995). Die renale  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -Produktion wird angeregt und somit indirekt die intestinale Kalziumaufnahme gesteigert.

Sobald die Kalzium-Konzentration im Plasma (die ionisierte Fraktion) die engen Grenzen des optimalen Bereiches unterschreitet, kommt es zu einer verstärkten PTH-Sekretionsrate und nachfolgend durch Reifung und Aktivierung der Osteoklasten zu einer Kalzium- und Phosphat-Mobilisation aus dem Knochen.

Ein erhöhter Kalzium-Spiegel wiederum führt zu einer Hemmung der Parathormon-Produktion (negative Rückkopplung) (Brown et al. 1993). Ferner hemmt das Parathormon im proximalen Tubulus der Niere die Resorption von Phosphat, im distalen Tubulus hingegen fördert es die Kalzium-Wiederaufnahme. Durch die verstärkte Phosphat-Ausscheidung mit dem Urin sinkt der Phosphat-Spiegel im Blut. Dadurch wird verhindert, dass in der Niere zu viele schwerlösliche Kalzium-Phosphat-Komplexe gebildet werden und das Krankheitsbild der „Kalkniere“ entsteht. Außerdem wird die PTH-Sekretion durch den Vitamin  $\text{D}_3$ -Gehalt im Körper reguliert (Seibel & Stracke 1997). Das Parathormon besitzt ferner die Fähigkeit, die  $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ -Synthese anzuregen. Dadurch steigt der Kalziumspiegel im Serum an und aufgrund der negativen Rückkoppelungsschleife wird die Sekretion des Parathormons wieder reduziert.

Weiterhin konnte gezeigt werden, dass PTH in der Lage ist, Osteoblasten zur Sekretion verschiedener Enzyme, wie z. B. die Kollagenase 3, zu veranlassen (Patridge et al. 1996). Dieses wird wiederum vermutlich benötigt, um den mineralisierten Knochen für die anschließende Resorption durch Osteoklasten vorzubereiten.

Zusammenfassend führt PTH also über eine verminderte renale Ausscheidung, vermehrte enterale Kalziumaufnahme und auch über eine Kalziummobilisation aus dem Knochen zu einem Anstieg des Serum-Kalziumgehaltes (Seibel & Stracke 1997).

### 1.2.8.1 Krankheiten und Parathormon

Eine Überfunktion der Epithelkörperchen kommt bei folgenden Krankheitskomplexen vor:

- Primärer Hyperparathyreoidismus = autonome, neoplastische Nebenschilddrüsenüberfunktion
- Sekundärer Hyperparathyreoidismus = reaktive, regulative Nebenschilddrüsenüberfunktion durch chronische Hypokalzämie (renaler oder intestinaler Genese)
- Tertiärer Hyperparathyreoidismus = autonome Nebenschilddrüsenüberfunktion als Folge einer chronischen sekundären Überfunktion
- Pseudohyperparathyreoidismus = paraneoplastische Sekretion von PTH oder ähnliche Wirkstoffen durch maligne Tumoren

Die Nebenschilddrüsenunterfunktion kommt vor als:

- Hypoparathyreoidismus = echter PTH-Mangel
- Pseudohypoparathyreoidismus = PTH-Unwirksamkeit durch Endorgan-Resistenz

Aufgrund der Breite der Nebenschilddrüsenkrankheiten wird im Rahmen dieser Arbeit nur auf den Hyperparathyreoidismus, vor allem auf die sekundäre Form (durch Vitamin D-Mangel verursacht), näher eingegangen.

### 1.2.8.2 Hyperparathyreoidismus

Unter dem Krankheitsbild des Hyperparathyreoidismus (HPT) versteht man eine Regulationsstörung der Epithelkörperchen (Nebenschilddrüsen). Diese etwa linsengroßen Organe befinden sich in der Regel dorsal am oberen und unteren Pol der Schilddrüse. Ihre Funktion besteht in der Bildung des Parathormons, welches wiederum den Kalziumspiegel im Körper reguliert. Der Mensch besitzt normalerweise vier Epithelkörperchen. Unterschieden werden ein primärer (pHPT), sekundärer (sHPT) und tertiärer (tHPT) Hyperparathyreoidismus.

Patienten mit einem primären Hyperparathyreoidismus weisen eine in Relation zum Kalzium-Spiegel inadäquat hohe Parathormon-Sekretion auf. Meist ist dies verursacht durch eine Hyperplasie der Nebenschilddrüsen, ein Adenom oder in seltenen Fällen durch ein Karzinom (Herold et al. 2005). Diese verstärkte PTH-Ausschüttung ist bedingt durch eine reduzierte Empfindlichkeit des kalziumsensitiven Rezeptors. Die Regulation der PTH-Sekretion ist nicht komplett aufgehoben, jedoch ist ein höherer Kalzium-Gehalt notwendig, um eine Hemmung der PTH-Sekretion zu bewirken (Brossard et al. 1993). Im Serum findet man folgende Werte: erhöhte Kalzium-, alkalische Phosphatase- und PTH intakt-Konzentrationen und verminderte Phosphat-Spiegel. Die renale Phosphatausscheidung ist verstärkt (Herold et al. 2005).

Bei einem sekundären Hyperparathyreoidismus ist der Kalzium-Spiegel hingegen reduziert. Die Epithelkörperchen reagieren hierauf mit einer adäquaten Mehrsekretion von Parathormon. Im Serum findet man einen normalen bis erhöhten Phosphat-Spiegel, eine verminderte Kalzium-Konzentration und einen hohen PTHintakt-Gehalt. Ursachen für einen sHPT können eine verminderte Kalzium-Zufuhr mit der Nahrung, Kalzium-Malabsorptions- und -assimilationsstörungen, eine Hyperphosphatämie, hepatische Erkrankungen wie eine Leberzirrhose oder Cholestase und eine exokrine Pancreasinsuffizienz sein. Die häufigste Ursache für den sHPT aber ist eine verminderte Produktion von aktiviertem Vitamin D (Calcitriol), zum Beispiel aufgrund einer chronischen Nierenfunktionseinschränkung. Rao et al. (1983) wiesen mittels der Knochenhistomorphometrie eine hohe Knochenumsatzrate nach, die mit einem  $25(\text{OH})\text{D}_3$ -Serumspiegel von  $25 \text{ nmol/l}$  verbunden war. Dies implizierte einen sHPT als Entwicklungsschritt zu einer



Osteomalazie. Nachfolgende Studien zeigten, dass die sHPT-Phase einen irreversiblen Knochenverlust zur Folge hat (Parfitt 1990). Riggs & Melton (1983) fanden heraus, dass der sHPT der bestimmende Faktor des Knochenverlustes bei Typ II-Osteoporose ist. In einer weiteren Arbeit kam man zu dem Ergebnis, dass auch bereits das  $25(\text{OH})\text{D}_3$  aufgrund seiner hohen Serumkonzentration trotz seiner relativ geringen biologischen Aktivität zur Stimulation der enteralen Kalziumabsorption beiträgt (Barger-Lux et al. 1995). Hierdurch lässt sich erklären, warum bereits ein leichter Vitamin D-Mangel zu einem sekundären Anstieg des PTH-Gehaltes führt, auch wenn der biologisch aktivere Metabolit, nämlich das 1,25-Dihydroxyvitamin D, noch im Normbereich liegt.

In verschiedenen Studien wurde ein Vitamin D-Wert von unter 10-12 ng/ml (=25-39 nmol/l) definiert, der zu einem sekundären Hyperparathyreoidismus führt und somit auch den Knochendichtewert senkt (Ooms et al. 1995, Chapuy et al. 1994, McKenna 1992). Aktuellere Studien hingegen gehen von einem Calcitriol-Schwellenwert von 25 ng/ml (=65 nmol/l) aus (Thomas et al. 1998, Chapuy et al. 1997).

Der tertiäre Hyperparathyreoidismus wird verursacht durch ein Missverhältnis zwischen der PTH-Sekretion und dem PTH-Bedarf und entsteht, wenn sich im Verlauf eines sHPT eine Hyperkalzämie entwickelt (Herold et al. 2005).

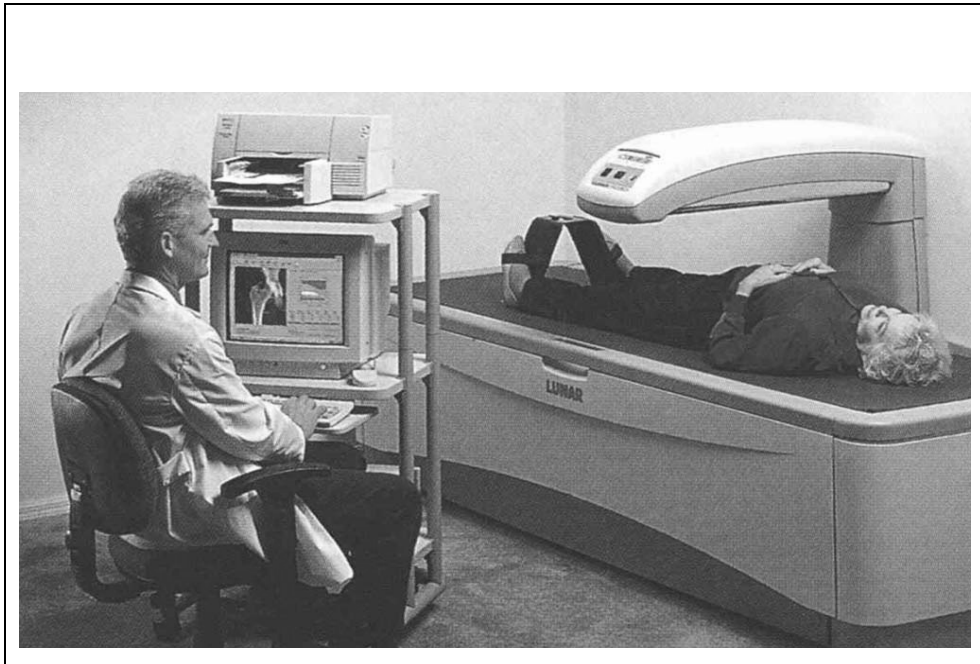
### 1.3 Osteodensitometrie

Osteoporose führt zu einem Verlust der Knochenmasse und zu einer Schädigung der Knochenmikrostruktur. Infolgedessen verliert der Knochen an Elastizität und Kompressionsstärke.

Mit dem Auftreten einer Fraktur, meist durch ein niedrigenergetisches Trauma, kann die Osteoporose bewiesen werden. Dies bedeutet, dass häufig erst abgewartet muss, bis sich die latente Krankheit (u. a. durch Schmerzen) offenbart (Elliott & Binkley 2003, Werhja et al. 1991). Eine zuverlässige und spezifische Evaluierung des individuellen Frakturrisikos würde eine frühzeitige Therapie erlauben, bevor irreversible Skelettschädigungen auftreten. Um eine derartige Diagnose stellen zu können, muss nach einem Messverfahren gesucht, welches unschädlich für Patienten und Untersucher ist, weiterhin spezifisch und sensibel eine Diagnosestellung erlaubt, präzise sowie reproduzierbare Ergebnisse liefert und dabei kostengünstig ist (Werhja et al. 1991). Ein direkter und objektiver Test zur Messung der Knochendichte ist die Densitometrie, sie misst den Mineralgehalt der Knochen (Elliott & Binkley 2003, Kowalchuk & Dalinka 1998). Demnach stellt die Osteoporosediagnostik das häufigste Anwendungsgebiet der Osteodensitometrie am Menschen dar (Frost 1997). Dieses Verfahren erlaubt weiterhin eine Einschätzung des individuellen Frakturrisikos (Jamal 2006), insgesamt sind hierdurch etwa 60-70% des totalen Frakturrisikos eines Patienten voraussagbar (Moyad 2003).

Als Technik der Wahl gilt heute die Dual-Energy X-Ray Absorptiometry (DEXA). Bei der Methode wird die Transmission von Strahlung mit zwei separaten Photonen-Energien (38KeV und 70 KeV) gemessen. Diese Strahlung geht durch ein Medium, welches aus zwei unterschiedlichen Komponenten besteht, nämlich aus Weichteilgewebe und Knochen. Durch die Bestimmung der abgeschwächten Photonenflussrate beider Energieniveaus, der unabgeschwächten Photonenflussrate und dem linearen Schwächungskoeffizienten lässt sich dann die Knochendichte errechnen. Diese wird in  $\text{g/cm}^2$  (Knochenmasse/ Knochendichte) angegeben (aus: LUNAR® Handbook of Operator Manual). Die effektive Dosis für die Messung der BMD in der LWS-Region und am Oberschenkel ist mit 1-3  $\mu\text{Sv}$  angegeben (Hagiwara et

al. 1994). Die mittlere Hauteingangsdosis für eine DEXA-Messung beträgt innerhalb des Scanbereichs etwa 2,4 mrem (im 3000 $\mu$ A-Modus).



**Abb. 6: Osteodensitometrie** (Quelle Prof. Dr. med. U. Lange, Bad Nauheim)

### 1.3.1 T- und Z- Score

Knochendichte-Werte, die mit unterschiedlichen Densitometern gemessen werden, können ohne Weiteres nicht miteinander verglichen werden. Um dieses Problem zu umgehen, definierte die WHO einen T- und Z-Score.

#### T-Score

Der T-Score stellt eine Abweichung des gemessenen BMD-Wertes von dem Mittelwert eines gesunden Referenzkollektivs um das 30. Lebensjahr dar. In diesem Alter erreicht der Mensch gewöhnlich seine höchste Knochendichte („peak bone mass“). Je niedriger der ermittelte T-Score ist, desto größer ist auch die Knochendichteminderung und desto höher ist das Gesamtfrakturrisiko (Moyad 2003). Eine Abnahme der Standardabweichung um eine Einheit ist gleichbedeutend mit einer Reduzierung des BMD um 10-15% und einer annähernden Verdoppelung des Frakturrisikos. Demzufolge ist das Risiko für einen Knochenbruch bei osteopenischen Patienten mindestens verdoppelt (SD-

Abnahme von 1 bis 2,5) und mehr als vervierfacht bei osteoporotischen Verhältnissen (SD-Abweichung >2,5) (Boutsen 2000).

Insgesamt ist der T- Score einerseits vom BMD-Wert des Patienten, aber auch vom Mittelwert der Referenzpopulation abhängig (Levasseur 2003).

### **Z-Score**

Der für die Ermittlung des T-Scores notwendige Bezug auf die „peak bone mass“ bringt das Problem mit sich, dass mit zunehmendem Alter die Menschen in Bezug auf ihre Knochendichte als „krank“ angesehen werden, obwohl der BMD altersbezogen noch im physiologischen Bereich liegt. Deshalb wird zusätzlich noch ein Z-Wert angegeben. Dieser Score ist definiert als Unterschied zwischen den gemessenen Werten eines Patienten und dem Mittelwert der normalen Population im selben Alter und desselben Geschlechts, geteilt durch die Standardabweichung der normalen Population (Kanis 1997).

$$\text{Z-Score} = (X_u - X_m) \cdot \text{SD}^{-1}$$

$X_u$  stellt den gemessenen Mineralgehalt dar,  $X_m$  den Mittelwert der Referenzgruppe im selben Alter und SD die Standardabweichung von der normalen Gruppe. Der Z-Wert dient also dazu, die Knochendichte einer Person mit den erwarteten BMD-Werten einer Referenzpopulation Gleichaltriger mit demselben Geschlecht zu vergleichen.

Somit stellt der Z-Score einen Wert dar, der notwendig ist, um erkennen zu können, ob Abweichungen von den Normwerten in Bezug auf das Geschlecht und Alter vorliegen. Ein Z-Wert von <-1 zeigt an, dass der BMD-Wert alterstypisch ist und im Normbereich liegt.

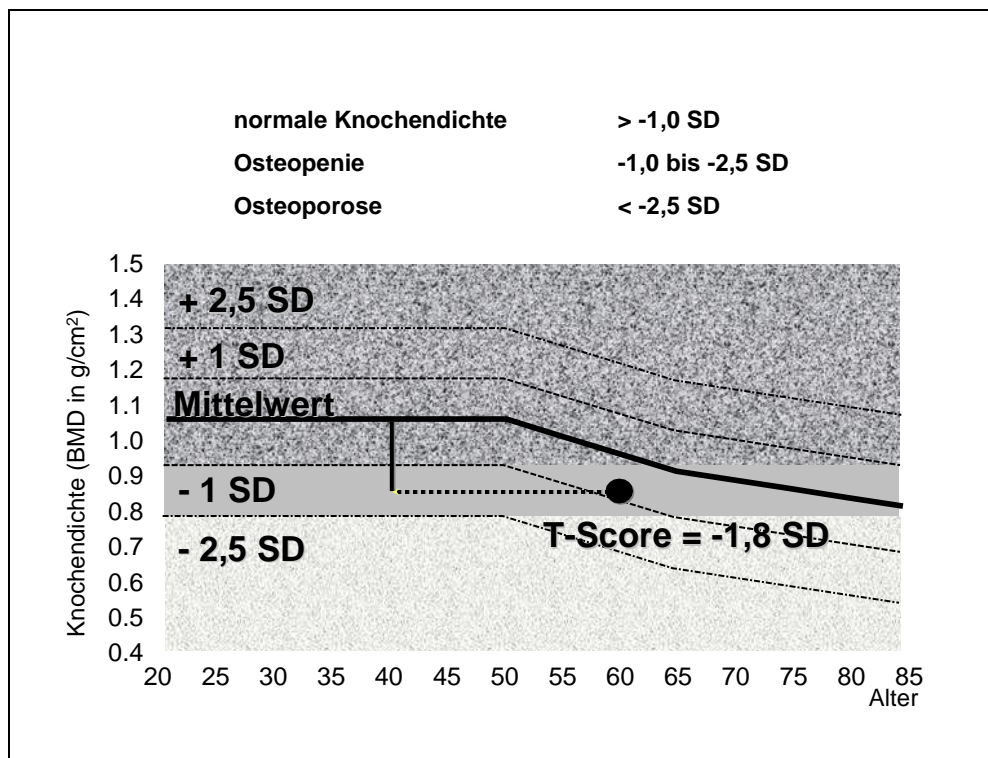
**WHO-Kriterien zur Diagnose der Osteoporose gemäß DEXA-Messung**

normale Knochendichte	BMD 1 Standardabweichung des Mittelwerts gesunder 30-Jähriger (T-Score 0 bis -1)
Osteopenie	BMD 1 bis < 2,5 Standardabweichungen unter dem Mittelwert der gesunden 30-jährigen (T-Score -1 bis -2,5)
Osteoporose	BMD 2,5 Standardabweichungen unter dem Mittelwert der gesunden 30-jährigen (T-Score < -2,5)
klinisch manifeste Osteoporose	BMD 2,5 Standardabweichungen unter dem Mittelwert der gesunden 30-jährigen, mit Frakturen

*BMD = Knochendichte (Bone Mineral Density)*

**Tab. 2: WHO-Kriterien zur Osteoporose-Diagnostik mittels DEXA**

Wie aus Tabelle 2 zu entnehmen ist, sind nach der WHO-Definition BMD-Werte als normal einzustufen, wenn eine Standardabweichung von maximal -1 ermittelt wurde. Eine Standardabweichung von mehr als -2,5 dagegen geht mit osteoporotischen Knochenverhältnissen einher. Standardabweichen zwischen -1 und -2,5 sprechen für eine Osteopenie, also eine Verminderung der Knochenmasse.



**Abb. 7: T-Score einer Knochendichtemessung**

### 1.3.2 Messlokalisation

In Abhängigkeit der eingesetzten Methode und des Untersuchungsziels wird an unterschiedlichen Lokalisationen am Knochen gemessen

Insgesamt besitzen Körpergewicht und -größe, also der BMI-Wert, einen Einfluss auf die Knochenmineralisation (Vogel et al. 1988).

#### Wirbelsäule

Die Lendenwirbelsäule im antero-posteriorem Strahlengang stellt einen nützlichen Messpunkt dar und es liegen zahlreiche Referenzwerte zum Vergleich vor. Mögliche Artefakte wie z. B. durch arthrotische Verhältnisse können leicht aus der Messzone ausgeschlossen werden (Werhya et al. 1991). Jedoch sind bei dicken oder osteoporotischen Patienten die Wirbelkonturen schlecht erkennbar, so dass die Messpräzision vermindert wird (Werhya et al. 1991).

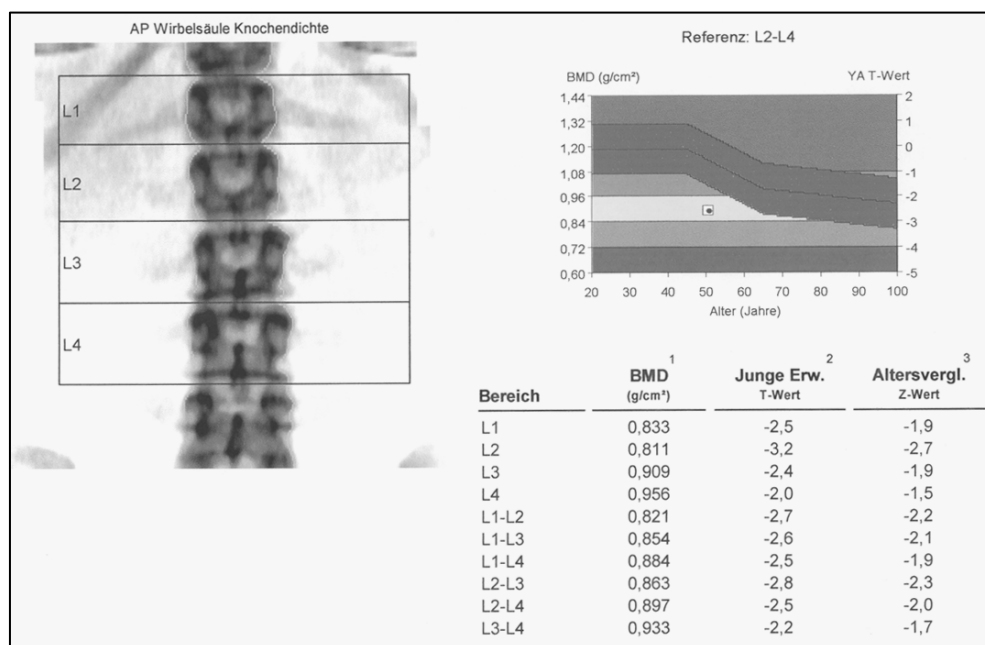
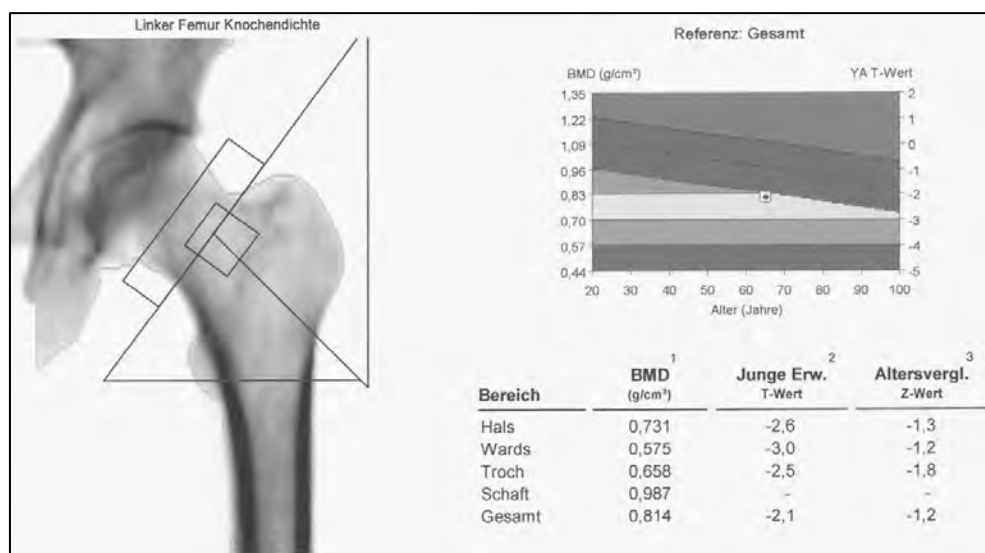


Abb. 8: Knochendichtemessung, LWS (LWK 1-4)

## Femurhals

Die Präzision der Messung am Femurhals wird vermindert durch die in Abhängigkeit von der anatomischen Zone variierenden Proportionen von Corticalis und Spongiosa. Die physiologische Anteversion des Oberschenkelhalses muss durch eine Innenrotation der Kniegelenke um 25% kompensiert werden (Hagiwara et al. 1994). Diese Position ist wenig präzise und nur schwer reproduzierbar. Die Zusammensetzung des Weichgewebes in der Gesäßgegend unterliegt ebenfalls einer starken individuellen Variabilität (Werhja et al. 1991).

Während man früher das Ward'sche Dreieck als Messort wählte, verwendet man heute den Schenkelhals gesamt.



**Abb. 9: Knochendichtemessung, am rechten Schenkelhals gesamt**

## 2 Problem und Fragestellung

Die Osteomalazie ist eine Knochenerkrankung, bei der sich die Knochendichte aufgrund eines Vitamin-D Mangels verringert. Der Knochen wird zu etwa einem Drittel von Materialien aufgebaut, die von speziellen Zellen, den Osteoblasten, produziert werden. Zwei Drittel der Knochenmasse bestehen aus Mineralstoffen, vor allem Kalzium, die in diese Grundsubstanz eingelagert werden und dadurch dem Knochen erst die notwendige Härte verleihen. Bei der Osteomalazie kann aufgrund eines Vitamin D-Mangels im Darm zu wenig Kalzium in den Körper aufgenommen werden. Der Knochen wird durch den resultierenden Abbau von hartem, mineralisierten Knochen, der anschließend durch nicht mineralisierte Grundsubstanz („unverkalktes Osteoid“) ersetzt wird, deutlich weicher. Grundsätzlich ist die Ursache auf allen Stufen des Kalziumstoffwechsels zu suchen. Vitamin D, das für die Aufnahme des durch die Nahrung aufgenommenen Kalziums im Darm verantwortlich ist, kann aufgrund einer Mangel- oder Fehlernährung erniedrigt sein. Vitamin D kann auch von unserem Körper aus dessen Vorstufen, die wir mit der Nahrung aufnehmen, gebildet werden. Dazu müssen die Vorstufen dreimal in unserem Körper umgewandelt werden: einmal mit Hilfe des Sonnenlichtes in der Haut („Vitamin D-Speicher Gesichtshaut“), ein zweites Mal in der Leber und ein drittes Mal in der Niere. Bei Mangel an Sonnenlicht oder bei Nierenerkrankungen kann deshalb ein Vitamin D-Mangel resultieren. Auch Medikamente, wie Magensäureblocker oder Epilepsie-Medikamente können auf unterschiedliche Art und Weise zu einem Vitamin D-Mangel und damit zu einer verminderten Kalziumaufnahme im Darm führen. Ausgehend von Kenntnissen einer Migrantenosteomalazie bei der türkischen Bevölkerung und einer schleichenden Entwicklung der Osteomalazie im Erwachsenenalter, sowie bisher fehlenden Daten eines Vitamin D-Mangels bei Migranten in Korrelation zu Knochendichtemessungen, galt das Interesse der vorliegenden Studie der Prävalenz eines Vitamin D-Mangels und eines sekundären Hyperparathyreoidismus bei türkischen Migranten in Deutschland und möglichen Auswirkungen auf den Knochenmetabolismus und die Knochendichte im Vergleich zu einer altersvergleichbaren deutschen Kontrollgruppe.



## 2.1 Ziele dieser Studie

In einer Großstudie (Erkal et al. 2006) zur Migrantenosteomalazie konnte Vitamin D-Defizit mit konsekutivem sekundären Hyperparathyreoidismus gefunden werden. In dieser Studie wurden jedoch weder Knochendichtemessungen durchgeführt noch biochemische Marker des Knochenstoffwechsels untersucht.

Folgenden Fragestellungen galt in der vorliegenden Arbeit das Interesse bei beiden Kollektiven:

1. Wie häufig zeigt sich bei der Knochendichtemessung mittels Dualer-Photonenabsorptiometrie (DEXA) am gesamten rechten Schenkelhals und der Lendenwirbelsäule eine normale Knochendichte, eine Osteopenie und eine Osteoporose?
2. Zeigen sich Veränderungen des Serum 25-Vitamin-D<sub>3</sub> (25-D<sub>3</sub> = Speichervitamin)?
3. Lassen sich Alterationen der biochemischen Knochenstoffwechselmarker erkennen (Osteocalcin, TRAP5,  $\beta$ -CrossLaps)?
4. Zeigen sich Veränderungen von Serum-P,  $\text{Ca}^{2+}$ , PTH und der Gesamt-AP?
5. Zeigen sich bei Migranten und Kontrollgruppe Korrelationen zwischen verminderten 25-Vitamin-D<sub>3</sub>-Werten und pathologischen biochemischen Markern ( $\downarrow$ OC,  $\uparrow\beta$ -CrossLaps,  $\uparrow$ TRAP-5) zur Knochendichte?

## 3 Methodik und Statistik

### 3.1 Studienaufbau

Die Anzahl der an dieser Studie teilnehmenden Probanden beträgt 229. Davon sind 111 Männer und 108 Frauen im Alter von 21 bis 70 Jahren. Es erfolgte eine Aufteilung der Probanden nach ihrem Herkunftsland in zwei Gruppen. In einer Subgruppe befinden sich 46 Deutsche (13 Männer, 33 Frauen), die andere Subgruppe bildeten 183 altersvergleichbare Migranten türkischer Herkunft (98 Männer, 85 Frauen).

Bei den Teilnehmer wurden folgende Kriterien ausgeschlossen: Alter von weniger als 18 und mehr als 70 Jahren, bei Frauen der Eintritt in die Menopause, Einnahme von Multivitamin- und/oder  $\text{Ca}^{2+}$ -/Vitamin D-Präparaten, schwere Allgemeinerkrankungen, Malabsorptionsstörungen, bekannte Knochenerkrankungen und Einnahme von Medikamenten, die den Knochenstoffwechsel beeinflussen könnten (Antiepileptika, Diuretika, Heparin, Glukokortikoide, Antazida).

Es wurde von jedem einzelnen Probanden eine morgendliche Nüchternblutproben entnommen und folgende Laborparameter bestimmt: Kalzium, Phosphat, alkalische Phosphatase, 25-Vitamin  $\text{D}_3$ , Parathormon, Osteocalcin,  $\beta$ -CrossLaps und TRAP5. Weiterhin wurde die Knochendichte am gesamten rechten Oberschenkelhals und im LWS-Bereich osteodensitometrisch gemessen.

Alle Probanden meldeten sich freiwillig zur Teilnahme an der Studie und gaben nach ausführlichen Informationen ihr schriftliches Einverständnis.

## **3.2 Laborbestimmungen**

Jede einzelne Blutprobe wurde jeweils zehn Minuten lang bei 3600 Umdrehungen/min zentrifugiert und in kleinere Portionen aufgeteilt. Sie wurden bei -20°C eingefroren und zur Bestimmung der Parameter wieder aufgetaut.

Die Laborparameter wurden durch eine Doppelbestimmung alle parallel ermittelt.

### **3.2.1 Kalzium**

Die Kalzium-Spiegel in den Proben wurde mit dem Farbtest CA von Roche mit Hilfe eines Hitachi 917-Gerätes bestimmt (Roche Diagnostics GmbH, D-68298 Mannheim). Nach mehreren Reaktionsschritten entsteht ein violetter Kalzium-o-Kresolphthalein-Komplex. Seine Farbintensität ist direkt proportional zu der  $\text{Ca}^{2+}$ -Konzentration in der Probe und photometrisch messbar. Der Referenzwert liegt bei 2,15 bis 2,55 mmol/l bzw. 8,6 bis 10,2 mg/dl.

### **3.2.2 Phosphat**

Auch für die Messung des Phosphat-Gehaltes wurde ein Test von Roche und das Hitachi 917-Gerät benötigt (PHOS von Roche Diagnostics GmbH, D-68298 Mannheim). Bei diesem Verfahren bildet das anorganische Phosphat mit Ammoniummolybdat in saure Lösung einen Ammoniumphosphomolybdat-Komplex. Dieser wird im ultravioletten Bereich, bei etwa 340 nm, photometrisch gemessen.

Die Normwerte liegen für beide Geschlechter bei 0,87-1,45 mmol/l bzw. 2,7-4,5 mg/dl.

### **3.2.3 Alkalische Phosphatase**

Der Gehalt der alkalischen Phosphatase wurde photometrisch mit dem Test AP flüssig nach IFCC von Roche mit Hilfe eines Hitachi 917-Gerätes ermittelt (Roche Diagnostics GmbH, D-68298 Mannheim). Der Referenzbereich reicht von 40-129 U/l bei Männern und von 35-104 U/l bei Frauen.

### 3.2.4 25-Hydroxy-Vitamin D

Der 25-OH-Vitamin-D-Gehalt wurde quantitativ mit einem Enzym-Immuno-Assay (EIA) von der Firma Immundiagnostik, Bensheim bestimmt. Dieser Kit beruht auf dem Prinzip eines kompetitiven Protein-Bindungs-Assays. Hierbei konkurriert das 25-OH-Vitamin D aus der Probe mit dem des Tracers um die Bindung an das Vitamin D-bindende Protein (VDBP). Am Ende aller Reaktionsschritte und nach Zugabe einer Stopplösung kommt es zu einem Farbwechsel von blau nach gelb. Diese Farbentwicklung ist umgekehrt proportional zu der in der Probe nachgewiesenen 25-OH-Vitamin D-Menge. Der Referenzbereich liegt zwischen 10 und 50 ng/ml.

### 3.2.5 Osteocalcin

Von den Osteoblasten wird das Osteocalcin gebildet – es gilt daher als spezifischer Marker des Knochenumbaus. Wegen seiner geringen präanalytischen Stabilität muss es jedoch rasch nach der Blutprobenentnahme bestimmt werden. Hierfür diente ein direkter Two-Site-Chemi-Lumineszenz-Immunoassay (CLIA) nach der Sandwich-Methode („LIAISON® Osteocalcin“, Dia Sorin Inc., 1951 Northwestern Avenue, P.O. Box 285, Stillwater, MN 55082-0285, USA). Als erstes erfolgt die Auftragung eines affinitätschromatografisch gereinigten Maus-Antikörpers gegen synthetisches humanes Osteocalcin auf die feste Phase. Der zweite, ebenfalls affinitätschromatografisch gereinigte Maus-AK wird mit einem Isoluminolderivat konjugiert. Während der Inkubation bindet sich das Osteocalcin an die feste Phase und wird daraufhin durch den Isoluminol-konjugierten AK gebunden. In einem weiteren Schritt muss das ungebundene Material durch Waschungen entfernt werden. Anschließend werden die Starter-Reagenzien hinzugefügt. Dabei wird eine Blitz-Chemilumineszenzreaktion ausgelöst. Das entstehende Lichtsignal wird durch einen Fotovervielfacher als relative Lichteinheiten (RLU) gemessen und ist proportional zur Konzentration von Osteocalcin. Diese wird durch den LIAISON® Analyzer automatisch berechnet. Der Referenzwert liegt bei Männern zwischen 12,0 und 51,1 ng/ml. Bei den Frauen vor der Menopause gilt eine Konzentration von 6,5 bis 42,3 ng/ml als normwertig.

### 3.2.6 $\beta$ -CrossLaps

Die Bestimmung der  $\beta$ -CrossLaps-Werte erfolgte immunologisch nach dem Sandwichprinzip durch ECLIA (ElektroChemiLumineszenz Immuno-Assay) ( $\beta$ -CrossLaps/Serum von Roche Diagnostics GmbH, D-68298 Mannheim).

Als erstes müssen 50  $\mu$ l der Blutprobe und ein biotinylierter monoklonaler  $\beta$ -CrossLaps-AK inkubiert werden. Hierbei kommt es zu einer Freisetzung von Antigenen von Serumbestandteilen. Anschließend wird ein spezifischer monoklonaler  $\beta$ -CrossLaps-AK, welcher mit einem Ruthenium-Komplex markiert wurde, hinzugefügt. Mit Hilfe von Streptavidin-beschichteten Mikropartikeln wird der dabei entstehende Sandwichkomplex an die feste Phase gebunden. Schließlich wird dieses Reaktionsgemisch in die Messzelle überführt. Hier werden die Mikropartikel durch magnetische Wirkung auf die Oberfläche der Elektrode fixiert. Danach werden die ungebundenen Substanzen entfernt. Durch das Anlegen einer Spannung wird die Chemilumineszenzemission induziert und mit einem Fotomultiplier gemessen.

Aus der folgenden Tabelle lassen sich die Normwerte entnehmen:

<b>Männer</b>	30-50 Jahre	< 0,548 ng/ml
	50-70 Jahre	< 0,704 ng/ml
	> 70 Jahre	< 0,854 ng/ml
<b>Frauen</b>	prämenopausal	< 0,573 ng/ml

Tab. 3:  $\beta$ -CrossLaps-Normwerte

### 3.2.7 TRAP5b

Für die immunologische Bestimmung der TRAP5-Werte wurde der Metra® TRAP5b EIA Kit verwendet (QUIDEL Corporation, Worldwide Headquarters, 10165 McKellar Court, San Diego, CA 92121, USA). Es handelt sich hierbei um ein Enzym-Immuno-Assay. Der Kit arbeitet mit zwei verschiedenen

monoklonalen Antikörpern: Trk49, der eine Spezifität für inaktives TRAP5 besitzt und Trk 62 mit Spezifität für intaktes und aktives TRAP5.

Nach erfolgter Inkubation der angesetzten Lösungen nach Anleitung werden ungebundene Bestandteile durch Waschungen aus den Mikrovertiefungen entfernt und die noch verbleibende Aktivität der an die Antikörper der Küvettenwand gebundenen markierten TRAP-Antigene nach Inkubation in einer entsprechenden Substratlösung photometrisch ermittelt. Die gemessene Extinktion ist dabei direkt proportional zur TRAP5b-Konzentration in der jeweiligen Probe.

Bei Männern sind Werte zwischen 1,0 und 2,0 U/l normwertig. Bei prämenopausalen Frauen liegt der Referenzbereich zwischen 1,2 und 2,0 U/l.

### **3.2.8 Intakt-Parathormon**

Das aus 84 Aminosäuren bestehende Parathormon wurde durch ein ELISA-Verfahren (Enzyme-linked Immuno-Sorbent Assay) gemessen (PTH intact ELISA von DRG Instruments GmbH, Germany, Frauenbergstr. 18, 35039 Marburg).

Zwei polyklonale, affinitätschromatografisch gereinigte Ziege-Antikörper gegen humanes PTH sind für hinreichend definierte Regionen des PTH-Moleküls spezifisch. Einer von den beiden AK ist biotinyliert und spezifisch gegen die mittregionale und C-terminale AS-Sequenz 39-84. Der andere AK, der als Detektions-AK mit Meerrettich-Peroxidase markiert wurde, ist nur regionsspezifisch gegen die N-terminale AS-Sequenz 1-34.

In dem Assay werden Kalibratoren, Kontrollen und Probandenproben gleichzeitig mit einem Biotin-gekoppelten Antikörper und dem enzymgekoppelten AK in Streptavidin-beschichteten Vertiefungen der Mikroplatte inkubiert. Anschließend erfolgen mehrere Waschungen. Hierdurch können nicht-gebundene Komponenten entfernt werden. Schließlich folgt die Inkubation der an die feste Phase gebundenen Enzyme mit Tetramethylbenzidin. Zur Beendigung der Reaktion wird eine saure Stopplösung hinzugefügt und ein Farbumschlag nach gelb wird sichtbar. Die zum Nachweis erforderlichen Sandwich-Komplexe können nun photometrisch

gemessen werden. Die entstehende Farbintensität ist direkt proportional zu der in der Probe nachgewiesenen iPTH-Konzentration.

Werte zwischen 8,3 und 68 pg/ml sind als normwertig definiert.

### **3.3 Knochendichtemessung**

Bei jedem an dieser Studie teilnehmenden Probanden wurde die Knochendichte gemessen. Dies geschah durch die non-invasive Osteodensitometrie (DEXA, Dual Energy X-ray Absorptiometrie) mit einem Lunar DPX Gerät (LUNAR Radiation Corporation, West Beltline Highway, Madison, Wisconsin 53713, USA). Diese Methode erlaubt die Früherkennung eines qualitativ noch normalen, quantitativ aber bereits osteopenischen Knochens (Hagiwara et al. 1994).

Die Knochendichte wurde an zwei Stellen ermittelt: zum einen am gesamten rechten Schenkelhals und zum anderen in anterior-posteriorer Projektion in der Lendenwirbelkörperregion (LWK 1 bis 4). Zur Bestimmung des BMD-Wertes in der LWS musste der Proband auf dem Rücken liegen und seine Knie in 45° Stellung flektieren. Hierfür stand ein quadratisches Kissen zur Verfügung. Zur Messung der Knochendichte am Schenkelhals hingegen musste der sich in Rückenlage befindende Proband seine Knie ca. 25° nach innen rotieren (Hagiwara et al. 1994). Die gesamte Ermittlung der Messdaten nahm einen Zeitaufwand von etwa 10 bis 15 Minuten in Anspruch.

### **3.4 Statistik**

Die einzelnen Messwerte wurden zunächst probandenweise aufgelistet. Dann folgte eine Zuordnung dieser Messparameter zu den Gruppen und der Mittelwert wie auch die Standardabweichung wurden bestimmt.

Unter der Anwendung von SSPS 7.5 für Windows (SSPS Advanced Statistic 6.1, Inc. Chicago, 1994) erfolgte die Auswertung.

Mit dem T-Test wurden die Mittelwerte bei allen erhobenen Parametern auf Signifikanz geprüft, hierbei wurde  $p < 0,05$  als signifikant angenommen. Die Korrelationsberechnungen erfolgten durch die Bestimmung des Pearson Korrelationskoeffizienten ( $r$ ).

Der Mann-Whitney-U-Test diente zur Gleichheit der Mittelwerte der Ränge.

Mittels Fishers-Exact-Test und dem  $\chi^2$ -Test wurden Unterschiede zwischen den beiden Nationalitätengruppen berechnet. Ein  $p < 0,05$  wurde als signifikant festgehalten.



## 4 Ergebnisse

### 4.1 Demographische Daten

Parameter	Kontrolle (n=46)	Migranten (n=183)	p-Wert*
Alter	39,67 ± 13,18	40,96 ± 10,39	0,339
Gewicht	75,79 ± 14,74	75,57 ± 13,32	0,779
Größe	172,84 ± 8,66	163,81 ± 8,70	<b>&lt;0,0005</b>
BMI	25,29 ± 4,54	28,16 ± 4,53	<b>&lt;0,0005</b>

\* p-Wert des Mann-Whitney-U-Tests auf Gleichheit der Mittelwert der Ränge. Signifikante Werte ( $p \leq 0,05$ ) sind fett und kursiv markiert.

**Tab. 4: Gesamtkollektiv, demographische Daten**

In der vorliegenden Studie sind insgesamt 229 Probanden auf ein Vitamin D-Defizit, einen sekundären Hyperparathyreoidismus und eine Minderung der Knochendichte untersucht worden. Davon gehörten 183 in die Gruppe der türkischen Migranten, die restlichen altersvergleichbaren 46 Probanden deutscher Herkunft dienten als Kontrollgruppe.

Die Migranten unterschieden sich in ihrem Alter nicht signifikant von der Kontrollgruppe.

Zwar gab es keine signifikanten Gruppenunterschiede bezüglich des Gewichts, da die türkischen Migranten jedoch signifikant kleiner waren, ergibt dies einen signifikant höheren BMI (Tab. 4).

## 4.2 Knochendichtemessung- und Laborergebnisse

Parameter	Kontrolle	Migranten	p-Wert*
LWS-BMD	1,17 ± 0,14	1,16 ± 0,17	0,581
LWS T-Score	-0,15 ± 1,14	-0,34 ± 1,45	0,363
LWS Z-Score	-0,27 ± 1,16	-0,37 ± 1,38	0,486
RF-BMD	1,03 ± 0,14	1,04 ± 0,12	0,626
RF T-Score	0,05 ± 1,07	-0,04 ± 0,99	0,837
RF Z-Score	0,01 ± 0,96	0,07 ± 0,89	0,728
25-Vit D <sub>3</sub>	21,86 ± 24,25	8,85 ± 9,90	<b>&lt;0,0005</b>
iPTH	109,48 ± 40,75	109,44 ± 42,54	0,875
AP	59,74 ± 16,65	64,81 ± 19,78	0,098
Phosphat	1,20 ± 0,16	1,10 ± 0,18	<b>&lt;0,0005</b>
Kalzium	2,39 ± 0,14	2,33 ± 0,14	<b>0,005</b>
β-CrossLaps	0,41 ± 0,21	0,35 ± 0,18	0,071
Osteocalcin	16,91 ± 7,89	14,25 ± 4,86	<b>&lt;0,034</b>
TRAP5b	2,13 ± 1,07	2,75 ± 1,15	<b>&lt;0,001</b>

\* p-Wert des Mann-Whitney-U-Tests auf Gleichheit der Mittelwert der Ränge. Signifikante Werte ( $p \leq 0,05$ ) sind fett und kursiv markiert.

**Tab. 5: Gesamtkollektiv, Knochendichte- und Laborergebnisse**

Bedeutende Unterschiede bei den Phosphat-, Kalzium- und Osteocalcin-Konzentrationen waren zwar statistisch gegeben, die Werte lagen aber sämtlich im Normbereich (Tab. 5).

Die folgende Tabelle gibt zusammenfassend die Häufigkeitsverteilung der jeweiligen Laborwertkonzentrationen bei den Migranten und der deutschen Kontrollgruppe wieder:

<b>Deutsche</b>	<b>Ca<sup>2+</sup></b> (2,15-2,55 mmol/l)	<b>Phosphat</b> (0,87-1,45 mmol/L)	<b>AP</b> (m: 40-129 U/l, f: 35-104)	<b>PTH</b> (8,3-68 pg/ml)	<b>Vit D3</b> (10-50mg/ml)	<b>Osteocalcin</b> (m: 12-51,1 ng/ml, f: 6,5- 42,3)	<b>β-CrossLaps (m:</b> 30-50 J.< 0,548 ng/ml, 50-70 J.< 0,704 und f: < 0,573)	<b>TRAP5b</b> (m: 1-2 U/l, f: 1,2-2)
im Normbereich	38 (82,6%)	44 (95,7%)	43 (93,5%)	9 (19,6%)	19 (41,3%)	42 (91,3%)	38 (82,6%)	34 (73,9%)
außerhalb Norm	8 (17,4%)	2 (4,3%)	3 (6,5%)	37 (80,4%)	27 (58,7%)	4 (8,7%)	8 (17,4%)	12 (26,1%)
unter dem Normbereich	3 (6,5%)	0	3 (6,5%)	0	21 (45,7%)	3 (6,5%)	0	2 (4,3%)
über dem Normbereich	5 (10,9%)	2 (4,3%)	0	37 (80,4%)	6 (13,0%)	1 (2,2%)	8 (17,4%)	10 (21,8%)
<b>türkische Migranten</b>	<b>Ca<sup>2+</sup></b> (2,15-2,55 mmol/l)	<b>Phosphat</b> (0,87-1,45 mmol/L)	<b>AP</b> (m: 40-129 U/l, f: 35-104)	<b>PTH</b> (8,3-68 pg/ml)	<b>Vit D3</b> (10- 50mg/ml)	<b>Osteocalcin</b> (m: 12-51,1 ng/ml, f: 6,5- 42,3)	<b>β-CrossLaps (m:</b> 30-50 J.< 0,548 ng/ml, 50- 70 J.< 0,704 und f: < 0,573)	<b>TRAP5b</b> (m: 1-2 U/l, f: 1,2-2)
im Normbereich	165 (90,2%)	161 (88,0%)	171 (93,4%)	33 (18,0%)	30 (16,4%)	161 (88,5%)	157 (87,2%)	66 (36,3%)
außerhalb Norm	18 (19,8%)	22 (12,0%)	12 (6,6%)	150 (82,0%)	153 (83,6%)	21 (11,5%)	23 (12,8%)	116 (64,7%)
unter dem Normbereich	14 (7,7%)	17 (9,3%)	10 (5,5%)	0	152 (83,1%)	21 (11,5%)	0	32 (17,6%)
über dem Normbereich	4 (2,2%)	5 (2,7%)	2 (1,1%)	150 (82,0%)	1 (0,5%)	0	23 (12,8%)	84 (46,2%)

Tab. 6: Laborwerte

Zwischen den beiden Nationalitäten liegen hinsichtlich der Verteilung der Anteile der Osteoporosegrade keine signifikanten Unterschiede vor (Linear-by-Linear Association mit  $p=0,115$ , Tab. 7).

Auch zwischen den beiden Geschlechtergruppen der Migranten konnte hinsichtlich dieser Verteilung keine bedeutende Differenz nachgewiesen werden (Linear-by-Linear Association mit  $p=0,284$ , Tab. 8). Messtechnisch zeigte sich gemäß den WHO-Kriterien mittels DEXA-Messung eine Osteopenie bei 32,2% der türkischen Migranten und bei 32,6% der Kontrollgruppe. Eine Osteoporose war bei 8,2% der türkischen Migranten ermittelbar, 59,6% wiesen normale Knochendichtewerte auf. Bei der Deutsche Kontrollgruppe konnte kein einziger Proband mit Osteoporose gefunden werden, 67,4% waren in Bezug auf ihre BMD-Werte normwertig. Die Probanden mit Osteoporose aus der Gruppe der Migranten waren signifikant älter als Migranten mit Osteopenie (Tab. 9).

Eine Vitamin D-Hypovitaminose konnte bei 45,7% der Deutschen und 83,1% der Migranten gemessen werden. Hinsichtlich der Verteilung der Anteile der Vitamin D-Normbereiche gab es signifikante Unterschiede (Fishers-Exact-Test mit  $p<0,0005$ ), der Anteil der Probanden innerhalb des Normbereichs war bei

den Deutschen signifikant höher (Tab. 10). Zwischen den Geschlechtern gab es hingegen weder bei den türkischen Migranten (Fishers-Exact-Test mit  $p < 0,113$ ) noch bei den Deutschen (Fishers-Exact-Test mit  $p < 0,746$ ) signifikante Differenzen (Tab. 11 und 12). Weiterhin zeigten 82% der Migranten eine Erhöhung des PTH, 7,7% eine Hypokalzämie und bei 6,6% zeigte sich die klassische Konstellation eines sekundärer Hyperparathyreoidismus ( $\text{PTH}\uparrow$ ,  $\text{Serum-Ca}^{2+}\downarrow$ , Tab. 17, 18, 28).

Zwischen den beiden Nationalitätengruppen gab es hinsichtlich der Verteilung der Anteile der TRAP5b-Normwerte signifikante Unterschiede, die Migranten wiesen bedeutend häufiger TRAP5b-Konzentrationen oberhalb des Normwertes auf ( $\text{Chi}^2$ -Test mit  $p = 0,005$ ). Bezüglich der Parameter Osteocalcin (Fishers-Exact-Test mit  $p = 0,088$ ),  $\beta$ -CrossLaps (Fishers-Exact-Test mit  $p = 0,471$ ), Phosphat (Fishers-Exact-Test mit  $p = 0,179$ ), Kalzium (Fishers-Exact-Test mit  $p = 0,191$ ), Parathormon (Fishers-Exact-Test mit  $p = 0,832$ ) und alkalische Phosphatase (Fishers-Exact-Test mit  $p = 1,000$ ) konnten keine signifikanten Unterschiede detektiert werden (Tab. 13 bis 19).

Die 25-Vitamin  $\text{D}_3$ -Konzentration bei den Migranten war durchgehend vermindert, sowohl bei Probanden mit normaler Knochendichte als auch bei denen mit Osteopenie oder Osteoporose. Hinsichtlich der Verteilung der Anteile der „Knochendichteklassen“ konnten keine signifikanten Unterschiede ausgemacht werden, weder bei den Migranten (Linear-by-Linear Association mit  $p = 0,663$ ) noch bei den deutschen Probanden (Fishers-Exact-Test mit  $p = 0,752$ ) (Tab. 20 und 21). Bei den Osteocalcin-Werten (TM: Linear-by-Linear Association mit  $p = 0,761$ ; DK: Fishers-Exact-Test mit  $p = 0,095$ ), den  $\beta$ -CrossLaps-Werten (TM: Linear-by-Linear Association mit  $p = 0,320$ ; DK: Fishers-Exact-Test mit  $p = 0,407$ ) und den TRAP5b-Konzentrationen (TM: Linear-by-Linear-Association mit  $p = 0,434$ ; DK: Fishers-Exact-Test mit  $p = 1,000$ ) waren ebenfalls keine signifikanten Differenzen nachweisbar (Tab. 22 bis 27). Die Osteocalcin-Konzentrationen waren bei 26,7% der osteoporotischen Migranten vermindert (Tab. 22). Bei türkischen Migranten war die Konzentration der  $\beta$ -CrossLaps bei 17,5% mit Osteopenie und bei 13,3% mit Osteoporose erhöht (Tab. 24). Die TRAP5b-Spiegel waren bei den türkischen Migranten mit Osteopenie in 52,5% und mit Osteoporose in 53,3% erhöht (Tab. 26).

Aus den Daten der Tabelle 28 lässt sich erkennen, dass sowohl bei den Migranten als auch bei den Deutschen etwa gleich häufig eine laborchemische Konstellation eines sekundären Hyperparathyreoidismus vorlag. Signifikante Unterschiede in den beiden Gruppen bei den Geschlechtern waren nicht vorhanden (Tab. 29-32).

		Deutsche	Migranten	gesamt
<b>Osteoporose</b>	Anzahl	0	15	15
	%	0,0%	8,2%	6,6%
<b>Osteopenie</b>	Anzahl	15	59	74
	%	32,6%	32,2%	32,3%
<b>normale KD</b>	Anzahl	31	109	140
	%	67,4%	59,6%	61,1%
<b>gesamt</b>	Anzahl	46	183	229
	%	100,0%	100,0%	100,0%

Tab. 7: Verteilung der Knochendichte bei türkischen Migranten und Deutschen

<b>Migranten</b>		weiblich	männlich	gesamt
<b>Osteoporose</b>	Anzahl	7	8	15
	%	7,1%	9,4%	6,6%
<b>Osteopenie</b>	Anzahl	29	30	59
	%	29,6%	35,3%	32,3%
<b>normale KD</b>	Anzahl	62	47	109
	%	63,3%	55,3%	59,6%
<b>gesamt</b>	Anzahl	98	85	183
	%	100,0%	100,0%	100,0%

Tab. 8: Verteilung der Knochendichte bei weiblichen und männlichen Migranten

Parameter	Osteoporose	Osteopenie	p-Wert*
<b>Alter</b>	50,55 ± 11,36 (15)	39,76 ± 8,69 (59)	<b>0,002</b>
<b>BMI</b>	27,59 ± 4,36 (15)	26,49 ± 4,55 (59)	0,282

\* p-Wert des Mann-Whitney-U-Tests auf Gleichheit der Mittelwert der Ränge. Signifikante Werte ( $p \leq 0,05$ ) sind fett und kursiv markiert.

**Tab. 9: Vergleich der Parameter Alter und BMI in der Migrantengruppe**

25-Vitamin D <sub>3</sub>		Deutsche	Migranten	gesamt
innerhalb des Normbereichs	Anzahl	19	30	49
	%	41,3%	16,4%	21,4%
unterhalb des Normbereichs	Anzahl	21	152	173
	%	45,7%	83,1%	75,5%
oberhalb des Normbereichs	Anzahl	6	1	7
	%	13,0%	0,5%	3,1%
gesamt	Anzahl	46	183	229
	%	100,0%	100,0%	100,0%

**Tab. 10: Verteilung von 25-Vitamin D<sub>3</sub> bei Deutschen und Migranten**

Deutsche		weiblich	männlich	gesamt
25-Vitamin D <sub>3</sub>				
innerhalb des Normbereichs	Anzahl	13	6	19
	%	39,4%	46,3%	41,3%
unterhalb des Normbereichs	Anzahl	15	6	21
	%	45,5%	46,2%	45,7%
oberhalb des Normbereichs	Anzahl	5	1	6
	%	15,1%	7,6%	13,0%
gesamt	Anzahl	33	13	46
	%	100,0%	100,0%	100,0%

**Tab. 11: Verteilung von 25-Vitamin D<sub>3</sub> bei deutschen Frauen und Männern**

<b>Migranten</b>				
<b>25-Vitamin D<sub>3</sub></b>		<b>weiblich</b>	<b>männlich</b>	<b>gesamt</b>
<b>innerhalb des Normbereichs</b>	Anzahl	12	18	30
	%	12,2%	21,2%	16,4%
<b>unterhalb des Normbereichs</b>	Anzahl	86	66	152
	%	87,8%	77,6%	83,1%
<b>oberhalb des Normbereichs</b>	Anzahl	0	1	1
	%	0,0%	1,2%	0,5%
<b>gesamt</b>	Anzahl	98	85	183
	%	100,0%	100,0%	100,0%

Tab. 12: Verteilung von 25-Vitamin D<sub>3</sub> bei türkischen Frauen und Männern

<b>Osteocalcin</b>		<b>Deutsche</b>	<b>Migranten</b>	<b>gesamt</b>
<b>innerhalb des Normbereichs</b>	Anzahl	42	161	203
	%	91,3%	88,5%	89,0%
<b>unterhalb des Normbereichs</b>	Anzahl	3	21	24
	%	6,5%	11,5%	10,5%
<b>oberhalb des Normbereichs</b>	Anzahl	1	0	1
	%	2,2%	0,0%	0,5%
<b>gesamt</b>	Anzahl	46	182	228
	%	100,0%	100,0%	100,0%

Tab. 13: Verteilung von Osteocalcin bei Deutschen und Migranten

<b>TRAP5b</b>		<b>Deutsche</b>	<b>Migranten</b>	<b>gesamt</b>
<b>innerhalb des Normbereichs</b>	Anzahl	34	66	77
	%	73,9%	36,3%	33,8%
<b>unterhalb des Normbereichs</b>	Anzahl	2	32	34
	%	4,3%	17,6%	14,9%
<b>oberhalb des Normbereichs</b>	Anzahl	10	84	117
	%	21,8%	46,2%	51,3%
<b>gesamt</b>	Anzahl	46	182	228
	%	100,0%	100,0%	100,0%

Tab. 14: Verteilung von TRAP5b bei Deutschen und Migranten

<b>β-CrossLaps</b>		<b>Deutsche</b>	<b>Migranten</b>	<b>gesamt</b>
<b>innerhalb des Normbereichs</b>	Anzahl	38	157	195
	%	82,6%	87,2%	86,3%
<b>oberhalb des Normbereichs</b>	Anzahl	8	23	31
	%	17,4%	12,8%%	13,7%%
<b>gesamt</b>	Anzahl	46	180	226
	%	100,0%	100,0%	100,0%

Tab. 15: Verteilung von β-CrossLaps bei Deutschen und Migranten

<b>Phosphat</b>		<b>Deutsche</b>	<b>Migranten</b>	<b>gesamt</b>
<b>innerhalb des Normbereichs</b>	Anzahl	44	161	205
	%	95,7%	88,0%	89,5%
<b>unterhalb des Normbereichs</b>	Anzahl	0	5	5
	%	0,0%	2,7%	2,2%
<b>oberhalb des Normbereichs</b>	Anzahl	2	17	19
	%	4,3%	9,3%	8,3%
<b>gesamt</b>	Anzahl	46	183	229
	%	100,0%	100,0%	100,0%

Tab. 16: Verteilung von Phosphat bei Deutschen und Migranten

<b>Kalzium</b>		<b>Deutsche</b>	<b>Migranten</b>	<b>gesamt</b>
<b>innerhalb des Normbereichs</b>	Anzahl	38	165	203
	%	82,6%	90,2%	88,6%
<b>unterhalb des Normbereichs</b>	Anzahl	3	14	17
	%	6,5%	7,7%	7,4%
<b>oberhalb des Normbereichs</b>	Anzahl	5	4	9
	%	10,9%	2,2%	4,0%
<b>gesamt</b>	Anzahl	46	183	229
	%	100,0%	100,0%	100,0%

Tab. 17: Verteilung von Kalzium bei Deutschen und Migranten



PTH		Deutsche	Migranten	gesamt
innerhalb des Normbereichs	Anzahl	9	33	42
	%	19,6%	18,0%	18,3%
oberhalb des Normbereichs	Anzahl	37	150	187
	%	80,4%	82,0%	81,7%
gesamt	Anzahl	46	183	229
	%	100,0%	100,0%	100,0%

Tab. 18: Verteilung von Parathormon bei Deutschen und Migranten

AP		Deutsche	Migranten	gesamt
innerhalb des Normbereichs	Anzahl	43	171	214
	%	93,5%	93,4%	93,4%
unterhalb des Normbereichs	Anzahl	3	10	13
	%	6,5%	5,5%	5,7%
oberhalb des Normbereichs	Anzahl	0	2	2
	%	0,0%	1,1%	0,9%
gesamt	Anzahl	46	183	229
	%	100,0%	100,0%	100,0%

Tab. 19: Verteilung von Alkalischer Phosphatase bei Deutschen und Migranten

		25-Vitamin D <sub>3</sub>			gesamt
Migranten		normwertig	vermindert	erhöht	
Osteoporose	Anzahl	2	13	0	15
	%	13,3%	86,7%	0,0%	100,0%
Osteopenie	Anzahl	12	47	0	59
	%	20,3%	79,7%	0,0%	100,0%
normale KD	Anzahl	16	92	1	109
	%	14,7%	84,4%	0,9%	100,0%
Gesamt	Anzahl	30	152	1	183
	%	16,4%	83,1%	0,5%	100,0%

Tab. 20: Verteilung von 25-Vitamin D<sub>3</sub> in Bezug auf die Knochendichte bei Migranten

		25-Vitamin D <sub>3</sub>			gesamt
		normwertig	vermindert	erhöht	
<b>Deutsche</b>	Anzahl	7	7	1	15
	%	46,7%	46,7%	6,6%	100,0%
<b>normale KD</b>	Anzahl	12	14	5	31
	%	38,7%	45,2%	16,1%	100,0%
<b>Gesamt</b>	Anzahl	19	21	6	183
	%	41,3%	45,4%	13,3%	100,0%

Tab. 21: Verteilung von 25-Vitamin D<sub>3</sub> in Bezug auf die Knochendichte bei Deutschen

		Osteocalcin		gesamt
		normwertig	vermindert	
<b>Migranten</b>	Anzahl	11	4	15
	%	73,3%	26,7%	100,0%
<b>Osteoporose</b>	Anzahl	55	3	58
	%	94,8%	5,2%	100,0%
<b>Normale KD</b>	Anzahl	95	14	109
	%	87,2%	12,8%	100,0%
<b>Gesamt</b>	Anzahl	161	21	182
	%	88,5%	11,5%	100,0%

Tab. 22: Verteilung von Osteocalcin in Bezug auf die Knochendichte bei Migranten

		Osteocalcin			gesamt
		normwertig	vermindert	erhöht	
<b>Deutsche</b>	Anzahl	12	2	1	15
	%	80,0%	13,3%	6,7%	100,0%
<b>normale KD</b>	Anzahl	30	1	0	31
	%	96,8%	3,2%	0,0%	100,0%
<b>Gesamt</b>	Anzahl	42	3	1	46
	%	91,3%	6,5%	2,2%	100,0%

Tab. 23: Verteilung von Osteocalcin in Bezug auf die Knochendichte bei Deutschen

<b>Migranten</b>		<b>β-CrossLaps</b>		<b>gesamt</b>
		<b>normwertig</b>	<b>erhöht</b>	
<b>Osteoporose</b>	Anzahl	13	2	15
	%	86,7%	13,3%	100,0%
<b>Osteopenie</b>	Anzahl	47	10	57
	%	82,5%	17,5%	100,0%
<b>normale KD</b>	Anzahl	97	11	108
	%	89,8%	10,2%	100,0%
<b>gesamt</b>	Anzahl	157	23	180
	%	87,2%	12,8%	100,0%

Tab. 24: Verteilung von β-CrossLaps in Bezug auf die Knochendichte bei Migranten

<b>Deutsche</b>		<b>β-CrossLaps</b>		<b>gesamt</b>
		<b>normwertig</b>	<b>erhöht</b>	
<b>Osteopenie</b>	Anzahl	11	4	15
	%	73,3%	26,7%	100,0%
<b>Normale KD</b>	Anzahl	27	4	31
	%	87,1%	12,9%	100,0%
<b>gesamt</b>	Anzahl	38	8	46
	%	82,6%	17,4%	100,0%

Tab. 25: Verteilung von β-CrossLaps in Bezug auf die Knochendichte bei Deutschen

<b>Migranten</b>		<b>TRAP5b</b>			<b>gesamt</b>
		<b>normwertig</b>	<b>vermindert</b>	<b>erhöht</b>	
<b>Osteoporose</b>	Anzahl	4	3	8	15
	%	26,7%	20,0%	53,3%	100,0%
<b>Osteopenie</b>	Anzahl	21	7	31	59
	%	35,6%	11,9%	52,5%	100,0%
<b>normale KD</b>	Anzahl	41	22	45	108
	%	38,0%%	20,3%	41,7%	100,0%
<b>gesamt</b>	Anzahl	66	32	84	182
	%	36,3%	17,5%	46,2%	100,0%

Tab. 26: Verteilung von TRAP5b in Bezug auf die Knochendichte bei Migranten

		TRAP5b			gesamt
		Normwertig	vermindert	erhöht	
<b>Deutsche</b>	Anzahl	13	0	2	15
	%	86,7%	0,0%	13,3%	100,0%
<b>normale KD</b>	Anzahl	21	2	8	31
	%	67,7%	6,8%	25,8	100,0%
<b>gesamt</b>	Anzahl	34	2	10	46
	%	73,9%	4,3%	21,7%	100,0%

Tab. 27: Verteilung von TRAP5b in Bezug auf die Knochendichte bei Deutschen

Ca <sup>2+</sup> vermindert, P normal, PTH erhöht sHPT				gesamt
		Deutsche	Migranten	
<b>Ja</b>	Anzahl	3	12	15
	%	6,5%	6,6%	6,6%
<b>Nein</b>	Anzahl	43	171	214
	%	93,5%	93,4%	93,4%
<b>gesamt</b>	Anzahl	46	183	229
	%	100,0%	100,0%	100,0%

Tab. 28: Häufigkeit einer laborchemischen Konstellation eines sekundären Hyperparathyreoidismus

		Ca <sup>2+</sup> vermindert, P normal, PTH erhöht (sHPT)		gesamt
		ja	nein	
<b>Migranten</b>				
<b>Osteoporose</b>	Anzahl	0	15	15
	%	0,0%	100,0%	100,0%
<b>Osteopenie</b>	Anzahl	1	58	59
	%	1,7%	98,3%	100,0%
<b>normale KD</b>	Anzahl	11	98	109
	%	10,1%	89,9%	100,0%
<b>Gesamt</b>	Anzahl	12	171	183
	%	6,6%	93,4%	100,0%

Tab. 29: Häufigkeit einer laborchemischen Konstellation eines sek. HPT in Bezug auf die Knochendichte bei Migranten

		<b>Ca<sup>2+</sup> vermindert, P normal, PTH erhöht (sHPT)</b>		<b>gesamt</b>
<b>Migranten</b>		<b>ja</b>	<b>nein</b>	
<b>weiblich</b>	Anzahl	10	88	98
	%	10,2%	89,8%	100,0%
<b>männlich</b>	Anzahl	2	83	85
	%	2,4%	97,6%	100,0%
<b>gesamt</b>	Anzahl	12	171	183
	%	6,6%	93,4%	100,0%

Tab. 30: Häufigkeit einer laborchemischen Konstellation eines sek. HPT bei weiblichen und männlichen Migranten

		<b>Ca<sup>2+</sup> vermindert, P normal, PTH erhöht (sHPT)</b>		<b>gesamt</b>
<b>Deutsche</b>		<b>ja</b>	<b>nein</b>	
<b>Osteopenie</b>	Anzahl	2	29	31
	%	6,5%	93,5%	100,0%
<b>normale KD</b>	Anzahl	1	14	15
	%	6,7%	93,3%	100,0%
<b>gesamt</b>	Anzahl	3	43	46
	%	6,5%	93,5%	100,0%

Tab. 31: Häufigkeit einer laborchemische Konstellation eines sek. HPT in Bezug auf die Knochendichte bei Deutschen

		<b>Ca<sup>2+</sup> vermindert, P normal, PTH erhöht (sHPT)</b>		<b>gesamt</b>
<b>Deutsche</b>		<b>ja</b>	<b>nein</b>	
<b>weiblich</b>	Anzahl	3	30	33
	%	9,1%	90,9%	100,0%
<b>männlich</b>	Anzahl	0	13	13
	%	0,0%	100,0%	100,0%
<b>gesamt</b>	Anzahl	3	43	46
	%	6,5%	93,5%	100,0%

Tab. 32: Häufigkeit einer laborchemische Konstellation eines sek. HPT bei weiblichen und männlichen Deutschen

## **5 Diskussion**

### **5.1 Diskussion der Methodik**

#### **5.1.1 Probenaufbereitung**

Zur Bestimmung der Knochenstoffwechselfparameter dienten Seren der Probanden. Zur Vermeidung falscher Ergebnisse mussten Proben, die Präzipitate enthielten, vor der Testung zentrifugiert werden, so dass die zellulären Bestandteile entfernt werden konnten.

Die gewonnen Proben wurden bei -20°C gelagert. Um möglichst genaue Werte zu erhalten, wurden alle Parameter durch Doppelbestimmungen parallel ermittelt.

#### **5.1.2 Auswahl der Messparameter**

In dieser Arbeit wurden Laborwerte ermittelt, die Aussagen über den aktuellen Knochenstoffwechsel erlauben und dabei helfen, Veränderungen des Knochenmetabolismus zu erfassen. Hierzu gehörten die Werte von: Kalzium, Phosphat, alkalische Phosphatase, 25-OH-Vitamin D, Osteocalcin,  $\beta$ -CrossLaps, TRAP5b und Parathormon intakt.

Der Kalzium-Stoffwechsel unterliegt einer hormonellen Regulation durch Calcitriol, Calcitonin und Parathormon (Seibel & Stracke 1997, Brown et al. 1993). Das Spurenelement findet sich sowohl intra- ( $\text{Ca}^{2+}$ ) als auch extrazellulär ( $\text{Cae}^{2+}$ ). Hohe  $\text{Cae}^{2+}$ -Werte stimulieren Parameter osteoblastischer Vorgänge, hemmen die PTH-Sekretion und führen zu einer gesteigerten Calcitonin-Sekretion (Brown et al. 1993). Bei einem Kalzium-Mangel kann ein Teil des im Skelettsystems gespeicherten  $\text{Ca}^{2+}$  durch die PTH-Wirkung mobilisiert und dem Organismus für andere Aufgaben zur Verfügung gestellt werden (Seibel & Stracke 1997).

Phosphat ist ebenfalls am Knochenstoffwechsel beteiligt und hat die Eigenschaft, den PTH-Gehalt zu erhöhen. Hierdurch kann indirekt der

Kalziumgehalt gesteigert werden (Kao et al. 1982, Goltzmann et al. 1980, Raisz et al. 1979). Weiterhin wird durch einen niedrigen Phosphatspiegel die Vitamin D<sub>3</sub>-Synthese gefördert.

Die alkalische Phosphatase dient unter anderem als anaboler Marker für einen verstärkten Knochenumsatz. Die Serumaktivität der AP stammt zu etwa 50% aus der Leber und zu 50% aus dem Knochen. Bei Ausschluss einer hepatischen Erkrankung kann somit die Gesamt-AP als Parameter der Osteoblastenaktivierung angesehen werden. Obwohl Messungen der AP als biochemischer Marker für den Knochenmetabolismus oft verwendet werden, ist die Nützlichkeit als spezifischer Marker bei Knochenerkrankungen stark eingeschränkt.

25-Vitamin D<sub>3</sub> besitzt einen kalzämischen Effekt. Bei erhöhten Werten wird durch den kalzämischen Effekt im Darm und in den Nieren der Kalziumspiegel im Serum angehoben. Durch einen erhöhten Parathormon-Gehalt, erniedrigte Kalzium- oder Phosphatspiegel kommt es zu einer Förderung der 1 $\alpha$ ,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>-Synthese (Wu et al. 1996, Henry 1979, Baxter & deLuca 1976, Gray et al. 1972).

Bei dem von Odontoblasten und Osteoblasten synthetisierten Osteocalcin handelt es sich um ein Vitamin K abhängiges Protein, das als eines der am meisten vorkommenden nicht kollagenen Proteine im Knochen beschrieben ist. Ein Teil wird in die Knochenmatrix eingebaut, jedoch gelangt auch ein Teil des gebildeten Osteocalcins in das periphere Blut und kann dort quantitativ erfasst werden (Garnero et al. 1995). Ihm wird eine Rolle beim Mineralisationsprozess zugeschrieben, sehr wahrscheinlich wird es von anderen Hormonen, die den Kalzium-Haushalt regulieren beeinflusst (u.a. durch Calcitonin, PTH, Vitamin D). OC hat weiterhin den großen Vorteil, ein spezifischer Marker für Knochenkrankheiten zu sein und die Aktivität der Zellen, die für den Knochenaufbau bzw. -umsatz verantwortlich sind, zu repräsentieren (Delmas et al. 1985).

Über 90% der organischen Knochenmatrix besteht aus Typ I Kollagen, das bevorzugt im Knochen synthetisiert wird. Im Knochen findet ein ständiger Auf- und Abbau statt. Mittels Bestimmung eines Knochenresorptionsmarkers lässt sich die Aktivität / Dynamik des Knochenumbaus bestimmen. Bei erhöhter

Resorption wird vermehrt Kollagen Typ I abgebaut, entsprechend steigt der Spiegel von Kollagenbruchstücken im Blut an. Ein relevantes Kollagen Typ I Bruchstück ist das C-terminale Telopeptid ( $\beta$ -CTX =  $\beta$ -CrossLaps). Dieses isomerisierte Telopeptid ist spezifisch für den Abbau von Kollagen Typ I. Die Freisetzung von  $\beta$ -CrossLaps ( $\beta$ -CTx) erfolgt durch Osteoklasten, verstärkt in Zuständen gesteigerten Knochenab- und -umbaus. Der Nachweis der  $\beta$ -CTX erfolgt im Serum und eignet sich v.a. zum Nachweis eines erhöhten Kollagenabbaus, zum Monitoring einer antiresorptiven Osteoporose-Therapie und zur Risikoabschätzung des künftigen Knochenmasseverlustes von Unbehandelten (Spanuth 2003, Okabe et al. 2001).

TRAP5b wird im Serum durch knochenabbauende Osteoklasten angereichert und ist somit ein Indikator für die Osteoklasten-Aktivität, es demonstriert die gesamte Knochenresorption. Im Serum ist es somit bei aktivem „bone remodeling“ und verstärkter Knochenresorption erhöht (Halleen et al. 2003, 2001, 2000, Waguespack et al. 2002).

PTH dient hauptsächlich der Aufrechterhaltung der Kalziumhomöostase. Sobald die Kalzium-Konzentration im Plasma (die ionisierte Fraktion) die engen Grenzen des optimalen Bereiches unterschreitet, kommt es zu einer verstärkten PTH-Sekretionsrate. Dies wiederum führt zu einem Anstieg des Kalzium-Gehaltes über eine verminderte renale Ausscheidung, vermehrte enterale Kalzium-Aufnahme und auch über eine Kalzium-Mobilisation aus dem Knochen (Seibel & Stracke 1997).

### 5.1.3 Knochendichtemessverfahren

Die etablierte Standardmethode zur Messung der Knochendichte ist die duale Röntgenabsorptiometrie (DEXA). Es handelt sich hierbei um eine schmerzfreie, nicht-invasive Röntgenanalyse des Knochens, mit der quantitativ der Knochenmineralgehalt bestimmt wird. Die Angabe erfolgt in  $\text{g/cm}^2$  (Knochenmasse/Knochendichte). Das Verfahren beruht auf der Abschwächung von Röntgenstrahlen beim Durchlaufen des Knochengewebes. Die Patienten sind einer geringen Strahlenbelastung von 1-3  $\mu\text{Sievert}$ /Aufnahme ausgesetzt. Messfehler können entstehen durch Überlagerungen von Metallteilen oder degenerative Anbauten (Lange et al. 2005).



In Abhängigkeit der Wahl der genutzten Referenzwerte einer bestimmten Gruppe für die ermittelten T-Scores entstehen Diagnostikunterschiede (Roux 1999), welche wiederum die Therapieentscheidung beeinflussen können (Levasseur et al. 2003). Die Unterschiede in den Referenzpopulationen entstehen durch Variationen des Geschlechtes, der ethnischen Gruppe und dem Mittelwert des Alters der Personen, die eine Referenzpopulation bilden. Aber auch Umgebungsfaktoren, die Art der Rekrutierung (Bevölkerungsschicht u.a.), die Populationsgröße und das mittlere Körpergewicht (5% höher bei Amerikanern) haben Einfluss auf die Referenzwerte (Levasseur et al. 2003). Es muss also unbedingt darauf geachtet werden, eine repräsentative Referenzpopulation auszuwählen und zu definieren. Diese sollte dementsprechend auch verschiedenen ethnischen Gruppen angepasst sein.

So zeigte Levasseur (2003) in einer vergleichenden Untersuchung zwischen zwei französischen und einer amerikanischen Referenzpopulation signifikante Unterschiede bezüglich ihrer BMD-Werte: Die Knochendichte in der amerikanischen Referenzpopulation war im Mittel höher als bei den Franzosen. Folglich wurden 25-32 % der Patienten nach dem amerikanischen Referenzwert als osteoporotisch eingestuft, nach den französischen Referenzwerten jedoch wurde bei diesen Personen keine Osteoporose nachgewiesen (Levasseur et al. 2003). Dies unterstreicht die Wertigkeit der Wahl einer Referenzpopulation.

Eine weitere non-invasive Methode zur indirekten Messung des Knochenmineralgehalts ist die digitale Radiografie. Der Nachteil dieses Verfahrens besteht in der relativ hohen Strahlenbelastung des Patienten, zudem erfolgt hierbei nur eine Auswertung an den Röntgenaufnahmen der Hand und nicht an den Prädilektionsstellen der Osteoporose. Dieses Verfahren wird nicht in den Leitlinien des DVO zur Knochendichtemessung empfohlen.

Die quantitative Computertomografie (qCT) stellt ein Schnittbildverfahren dar und wird zur Evaluierung der Knochendichte und -geometrie benutzt. Durch dieses Röntgenverfahren können transversale Schichten dargestellt und somit Gewebe überlagerungsfrei zweidimensional präsentiert werden. Als einziges Knochendichtemessverfahren ermöglicht die qCT durch eine Summation der

einzelnen Schichten letztendlich eine dreidimensionale Betrachtung des untersuchten Gewebes (Reiser et al. 2004). Jedoch ist die Strahlenbelastung viel höher als bei den anderen Verfahren. Nicht zu vernachlässigen sind auch die höheren Kosten für diese Methode (Kohlbeck et al. 1999). Allerdings lassen sich mit dieser Methode der trabekuläre Knochen und der spongiöse Knochen getrennt messen (Lange et al. 2005).

Auch sonografisch kann aufgrund der Laufzeiten und Reflexionen des Schalls in den Extremitäten auf die Knochendichte geschlossen werden. Der Vorteil dieser Methode liegt in der Wiederholbarkeit, Belastungs- und Strahlungsfreiheit, guten Verfügbarkeit und den geringen Kosten (Kohlbeck et al. 1999). Jedoch ist das Ergebnis des Ultraschalls von dem Können des Untersuchers abhängig und bisher nicht in dem Ausmaß reproduzierbar wie die anderen Knochendichtemessmethoden. Dieses Verfahren wird derzeit lediglich als Screeningmethode empfohlen.

## **5.2 Diskussion der Ergebnisse**

Vitamin D und seine Metabolite sind, wie einleitend dargestellt wurde, an der Regulation des Knochenstoffwechsels beteiligt. Eine Hypovitaminose D ist vor allem in Ländern des Nahen Ostens (Türkei, Libanon, Jordanien und Iran) zu finden (Bartley 2008, Lips 2007). Die bedeutende Rolle des Calcitriols liegt in der Prävention und Behandlung der Rachitis und Osteomalazie, also Knochenerkrankungen, die durch eine inadäquate Knochenmineralisation charakterisiert sind. Diese Mineralisationsstörungen sind durch Knochenbiopsien nachweisbar, ein histologischer Osteomalazie-Nachweis wurde erstmalig 1885 beschrieben.

Die Serum- oder Plasmaspiegel des Vitamin D-Metaboliten  $25(\text{OH})\text{D}_3$  zeigen den Versorgungsgrad des Organismus mit Vitamin D an. Dieser ist in hohem Maße von der Sonnenlichtexposition abhängig, welche wiederum von der geographischen Breite, Höhenlage und Jahreszeit (niedrigere Spiegel zwischen Oktober und April), sozialen Faktoren und der Mobilität der Personen beeinflusst wird (Holick 1996). Ein weiterer wichtiger Faktor in der Vitamin D-Bildung ist die Hautpigmentierung, da Melanin die für die Prävitamin-D-

Synthese verantwortliche Strahlung absorbiert (Wémeau 1995). Bei manchen Personen kann eine Hypovitaminose D auch durch mangelhafte alimentäre Vitamin D-Zufuhr bedingt sein, z. B. bei Nahrungszufuhr zusammen mit Phytinsäure in Cerealien, welches auch die Kalzium-Absorption vermindern kann (Selby 2003). Ebenfalls zu einem Calcitriol-Defizit können Erkrankungen wie intestinale Resorptionsstörungen, Nierenfunktionsstörungen, Hypophosphatasien wie auch die Einnahme von Antikouvulsiva führen.

Aus der folgenden Abbildung lässt sich die ausgeprägte jahreszeitliche Abhängigkeit der Vitamin D -Versorgung in Deutschland ablesen.

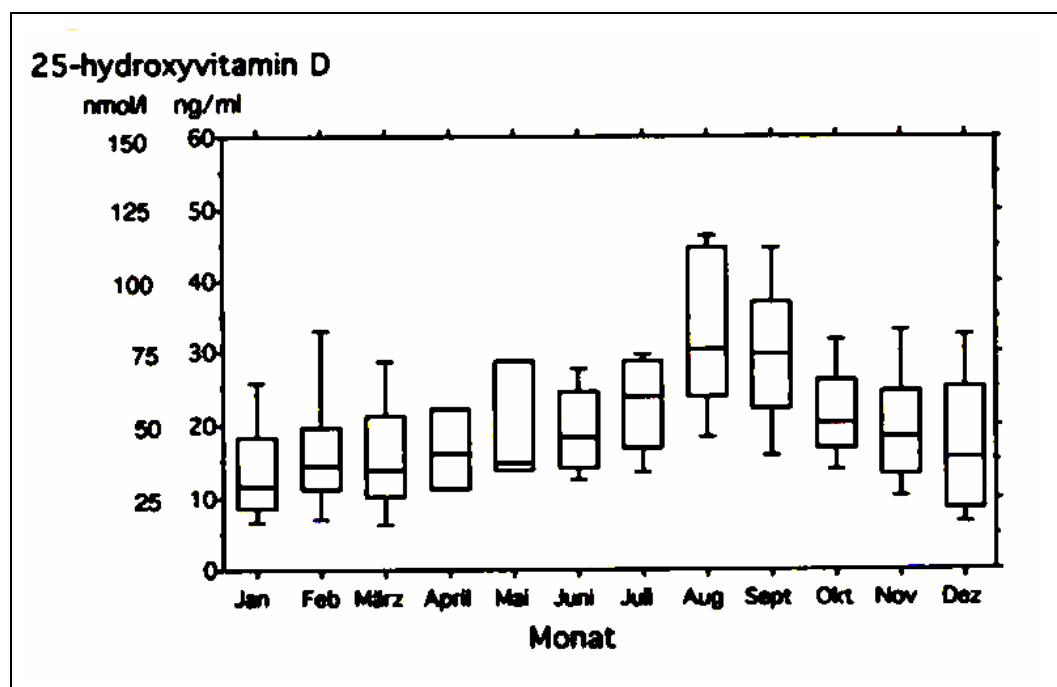


Abb. 10: jahreszeitliche Verteilung der Serumkonzentration von 25-Hydroxyvitamin D in der deutschen Bevölkerung (Alter 50-80 Jahre).

St. H. Scharla und Chr. Scheidt-Nave Clin Lab 1996; 42 : 475-477

Um die jahreszeitlichen Schwankungen der Vitamin D-Spiegel für die Auswertung der Studienergebnisse zu umgehen, wurden alle Blutproben zum Ende des Winters / Beginn des Frühlings (März bis April 2007) gesammelt. Die Messung zu einem Zeitpunkt geringer Sonnenlichtexposition könnte mit ein Grund dafür sein, weshalb so viele Probanden Vitamin D -Werte unterhalb der Norm aufzeigten. Ein weiterer Aspekt für die signifikant niedrigeren Vitamin D-

Konzentrationen bei den türkischen Migranten könnte in ihrer dunkleren Hautpigmentierung liegen, aber auch kulturelle Gewohnheiten wie ein anderer Bekleidungsstil (verstärkte Bedeckung der Haut, Tragen eines Kopftuchs) und geringere körperliche Aktivitäten im Freien können Ursachen für eine D-Hypovitaminose sein.

Der Vitamin D-Status beeinflusst v. a. die Knochenmineralisation und Muskelkraft. Es ist durch zahlreiche Studien bekannt, dass ältere, hospitalisierte Menschen in Europa sehr häufig an einem Vitamin D-Mangel leiden (Sorva et al. 1991, Chapuy 1983, Oster et al. 1983, Offermann & Biehle 1978, Corless et al. 1975), eine solche Vitamin D- Hypovitaminose ist jedoch nicht nur auf diese Bevölkerungsgruppe beschränkt. Eine holländische Studie stellte z. B. bei 16 % der gesunden älteren Bevölkerung einen Vitamin D Mangel fest. Bei Personen, die eine proximale Femurfraktur erlitten, war ein Vitamin D Mangel sogar in 60 % der Fälle nachweisbar (Lips et al. 1988, 1983, 1982).

Der Begriff der Migrantenosteomalazie ist erstmalig Anfang der 70er Jahre beschrieben worden. Hierzu erfolgte eine Studie an in England lebenden indischen und pakistanischen Migranten. Diese Einwanderer waren häufiger von einem Vitamin D-Defizit betroffen (Hodgkin et al. 1973, Preece et al. 1973, Swan & Cooke 1971, Dunningan et al. 1962).

Offermann beobachtete 1978, dass türkische Gastarbeiter in Deutschland eine auffällige Häufung osteomalazischer Skeletterkrankungen aufwiesen (Offermann & Manhold 1978). Er untersuchte 93 in Berlin lebende Türken unterschiedlicher Altersgruppen und 90 altersvergleichbare Deutsche aus Berlin. Bei allen Altersgruppen der Türken zeigte sich ein signifikanter Vitamin D Mangel im Vergleich zu den Deutschen (88% vs 37%) (Offermann 1978).

In einer erst kürzlich publizierten großen Studie wurden ebenfalls türkische Migranten in Deutschland untersucht. Diese Probanden wurden zudem mit Deutschen und in der Türkei lebenden Türken verglichen. Das vordergründige Interesse galt der Prävalenz eines Vitamin D-Mangels und sekundären Hyperparathyreoidismus sowie möglichen Risikofaktoren. Es resultierte ein signifikant häufigeres Auftreten eines Vitamin D Defizits bei den Türken, unabhängig ob nun ein Migrationshintergrund vorlag oder nicht. Türkische Frauen waren dabei stärker betroffen, insbesondere migrierte Türkinnen die

eine Kopfbedeckung trugen, wiesen signifikant häufiger einen sekundären Hyperparathyreoidismus auf. Auch der geographische Wohnsitz („Breitengrad“) hatte einen Einfluss auf die Vitamin D Spiegel: so zeigten Türken, die in der Türkei im Süden lebten mit die höchsten Werte. Es ist anzunehmen, dass hauptsächlich innerhäusliches Aufhalten und mangelhafte körperliche Aktivitäten zu dem beobachteten Vitamin D-Mangel beitragen. Erkal et al. (2006) kamen zu dem Ergebnis, dass die Zahl der Probanden mit sekundärem Hyperparathyreoidismus bei Vitamin D-Mangel je nach untersuchter Gruppe sehr unterschiedlich war. So gab es nur bei 11-13% der Deutschen bzw. in der Türkei lebenden Türken einen sekundären Hyperparathyreoidismus, während bei den in Deutschland lebenden Türken fast 30% die laborchemische Konstellation eines sHPT aufzeigten (Erkal et al. 2006). Diese Daten stimmen mit Studien aus Norwegen überein: Ein sHPT konnte bei 6,4 % der norwegischen Frauen und 3,5 % der Männern und bei 23,9 % der pakistanischen Migrantinnen sowie bei 16,7 % der pakistanischen männlichen Migranten in Norwegen erfasst werden (Meyer et al. 2004).

Bei einem Vitamin D-Defizit, wie auch anderen Ursachen der Osteomalazie kann sich ein sekundärer Hyperparathyreoidismus manifestieren. Sowohl Vitamin D-Mangel als auch sekundärer Hyperparathyreoidismus führen bekanntermaßen zur Knochendichteminderung / Osteomalazie (Kruse & Kuhlencordt 1994, Rao et al. 1983). Dies wiederum hat eine erhöhte Knochenresorptionsrate mit Knochendichteminderung und erhöhtem Frakturrisiko zur Folge. So waren Chapuy et al. (1992) die ersten, die darauf aufmerksam machten, dass ein 25(OH)D<sub>3</sub>-Blutspiegel von unter 80 nmol/l mit höheren Parathormon-Werten assoziiert war.

Autoren verschiedener Studien schlugen einen Schwellenwert von 10-12ng/ml für das Serum-25(OH)D<sub>3</sub> vor, um einen latenten Vitamin D-Mangel zu definieren (Chapuy 1994, McKenna 1992). Umgekehrt zeigten Dawson-Hughes et al. (1997) mit ihren Forschungen, dass die Reduktion der PTH-Spiegel einen Tiefpunkt erreicht, sobald die 25(OH)D<sub>3</sub>-Spiegel 44 ng/ml übersteigen.

Soweit bekannt ist, ist die vorliegende Arbeit die erste, in der die Prävalenz von Vitamin D-Mangel, sHPT und Verminderung der Knochendichte bei einer

großen Probandenzahl scheinbar gesunder türkischer Migranten mit Deutschen verglichen wurde.

Die untersuchten 229 Probanden hatten anamnestisch keine Resorptionsstörungen im Magen-Darm-Trakt, laborchemisch keinen Hinweis auf Nierenfunktionsstörungen oder auf eine Hypophosphatasie. Es wurde auch sichergestellt, dass die untersuchten Personen keine Medikamente wie Antikonvulsiva einnahmen, welche den Vitamin D-Stoffwechsel beeinflussen und zu einem Mangel führen könnten. Auch postmenopausale Frauen wurden von der Studienteilnahme ausgeschlossen.

Die vorliegende Arbeit bestätigt die hohe Prävalenz eines Vitamin D-Mangels bei türkischen Migranten in Deutschland mit 83,1%. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit bekannten Untersuchungen (Erkal et al. 2006, McKenna 1992, Offermann 1978). Es muss jedoch berücksichtigt werden, dass der Untersuchungszeitraum Ende des Winters / Anfang des Frühlings lag und die Kontrollgruppe zudem eine signifikant höhere Anzahl von Personen mit einem normwertigen Vitamin D-Gehalt aufwies.

Über den Body Mass Index wurden bisher zahlreiche Studien mit kontroversen Meinungen bezüglich der Korrelation mit dem Vitamin D-Spiegel und/oder der Knochendichte publiziert. Auch in dieser Arbeit wurde der BMI bestimmt: Das Resultat war, dass ein hoher BMI mit niedrigen 25(OH)D<sub>3</sub> Werten in direkter Beziehung stand, was möglicherweise auf einer Einlagerung des fettlöslichen 25(OH)D<sub>3</sub> in das Fettgewebe und dadurch reduzierter Serumwerte beruht (Wortsman et al. 2000, Bell et al. 1985). Aber auch sehr niedrige BMI-Werte, wie sie bei bestimmten Essstörungen auftreten, scheinen mit einer Abnahme der Knochendichte zu korrelieren (Mehler et al. 2008).

Frauen in der Migrantengruppe scheinen (wie auch in der vorliegenden Studie nachgewiesen wurde) insgesamt einem höheren Risiko für einen Vitamin D-Mangel ausgesetzt zu sein (Türkinnen n=87,8%, Türken n=78,8%). Sehr wahrscheinlich liegt die Ursache der differenten Häufigkeitsverteilung darin, dass es bestimmte Risikofaktoren gibt, die nur für Frauen gelten. Zu diesen geschlechtsspezifischen Faktoren gehören z. B. die Anzahl der Geburten (je mehr Kinder eine Frau gebärt, desto niedriger ist der 25(OH)D<sub>3</sub>-Spiegel im Durchschnitt bei Mutter und Kind, auch ein mit steigenden Geburten

entstehender Vitamin D-Mangel in der Muttermilch wurde diskutiert) und das Tragen eines Kopftuches bzw. körperbedeckende Kleidung (Güler et al. 2007, Güzel et al. 2001, Güllü et al. 1998, el-Sonbaty & Abdul-Ghaffar 1996).

In der vorliegenden Studie wurde bei 82% der türkischen Migranten ein Hyperparathyreoidismus beobachtet. Die charakteristischen Laborwerte eines sekundären Hyperparathyreoidismus fanden sich bei 6.6% der türkischen Migranten, mit einer Dominanz bei türkischen Frauen, wobei nur in einem einzigen Fall zugleich auch eine Knochendichteminderung vorlag. Demzufolge leidet eine Vielzahl der türkischen Migranten an einem Vitamin D-Mangel und sekundären Hyperparathyreoidismus. Es ist zu konstatieren, dass die Migranten aufgrund einer regelrechten Nieren- und Darmfunktion über lange Zeit in der Lage sind, die Serum-Kalzium-Spiegel im Normbereich zu halten.

40,4% der Migranten zeigten Veränderungen ihrer Knochendichte, 8,2% litten an einer Osteoporose und 32,2% an einer Osteomalazie. Aber sowohl bei Probanden mit einer normalen als auch bei denen mit einer veränderten Knochendichte gab es keine signifikanten Unterschiede bezüglich verminderter 25(OH)D<sub>3</sub> -Werte oder einer geschlechtsspezifischen Präferenz.

Der Knochenumbau ist durch zwei gegensätzliche Mechanismen charakterisiert: die Formation neuen Knochens durch Osteoblasten und die Resorption älteren Knochens durch Osteoklasten. Das Maß der Neubildung bzw. des Abbaus der Knochenmatrix kann durch Messung der enzymatischen Aktivität der Knochenbildenden bzw. -abbauenden Zellen, wie z.B. alkalische Phosphatase, Osteocalcin,  $\beta$ -CrossLaps und TRAP5b abgeschätzt werden.

Die alkalische Phosphatase war bei 5,5% der türkischen Migranten erniedrigt und bei 1,1% erhöht, eine signifikante Korrelation zur Knochendichte lag nicht vor.

TRAP5b wird im Serum durch knochenabbauende Osteoklasten angereichert und ist somit ein Indikator für Osteoklasten-Aktivität, demonstriert also die Knochenresorption (Halleen 2003). In der vorliegenden Studie konnte bei 46,2% der Türken ein erhöhter TRAP5b-Spiegel festgestellt werden. Insgesamt zeigten 53,3% aller osteoporotischer Migranten eine solche Erhöhung. Ähnliche Werte ließen sich bei 52,5% der Migranten mit Osteopenie nachweisen. Ein

erhöhter TRAP5b-Wert korreliert also mit einer Verminderung der Knochendichte.

Die  $\beta$ -CrossLaps als weiterer biochemischer Marker der Knochenresorption waren bei 12,8% der türkischen Probanden erhöht. 13,3% Migranten mit Osteoporose und 17,5% der Migranten mit Osteopenie zeigten erhöhte Spiegel. Indessen waren die Werte von Osteocalcin, welches als Knochenaufbau-Marker dient, bei 11,5% der Migranten vermindert. 26,7% der Migranten mit Osteoporose hatten eine reduzierte OC-Konzentration, 5,2% der Migranten mit Osteopenie wiesen ebenfalls verminderte Osteocalcin-Spiegel auf.

Demzufolge veranschaulichen diese genannten biochemischen Marker eine Veränderung des generellen Knochenstoffwechsels und weisen bzgl. des Metabolismus auf einen verringerten Knochenaufbau und einen erhöhten Knochenabbau hin. Dieser Zustand war bei den Migranten verstärkt vorhanden, was auch das häufigere Auftreten einer Knochendichteminderung erklärt.

### **5.3 Schlussfolgerung und Ausblick**

Zusammenfassend zeigt sich, dass Vitamin D-Mangel, sekundärer Hyperparathyreoidismus und Veränderungen der Knochendichte (Osteopenie / Osteoporose) bei türkischen Migranten in Deutschland ohne geschlechtsspezifische Präferenz häufig detektierbar sind.

Ein unzureichender Vitamin D-Status kann zu einem sekundären Hyperparathyreoidismus, einer Osteoporose / Osteomalazie führen. Bei der Kombination einer Hypophosphatämie, eines niedrig normalen oder erniedrigten Serumkalziums, einer erhöhten alkalischen Phosphatase und einem erniedrigten 25(OH)D<sub>3</sub>-Spiegel kann die Diagnose einer Osteomalazie relativ sicher gestellt werden. Als endgültige Diagnostik würde die histologische Untersuchung des Knochengewebes dienen. Osteomalazische Patienten klagen oft über unspezifische klinische Symptome wie Muskelschwäche, generalisierte Knochenschmerzen und können eine Zunahme der Sturzrate und möglicherweise konsekutiv eine erhöhte Frakturhäufigkeit zeigen.

Um mögliche Spätfolgen von Knochenmineralisationsstörungen zu vermeiden, sollte auch bei nur unvollständigen klinischen Symptomen, die für eine



Osteomalazie sprechen könnten, eine Untersuchung des Knochenstoffwechsels veranlasst werden. Hierzu gehört die Bestimmung der Laborparameter 25-Vitamin D<sub>3</sub>, Kalzium und PTH, wie auch eine Knochendichtemessung. Wird ein verminderter Knochendichtewert und ein Calcitriol-Mangel ermittelt, sollte eine adäquate osteoprotektive Vitamin D-Behandlung begonnen werden. Nur hierdurch können Komplikationen wie ein sekundärer Hyperparathyreoidismus, eine Osteomalazie, Osteoporose, Knochenfrakturen, starke Knochen- und Muskelschmerzen vermieden werden.

Die Supplementierung von Vitamin, besonders in den Wintermonaten, kann durch Nahrungsaufnahme fettreicher Fische wie Lachs oder Heilbutt erfolgen. Aber auch die achtwöchige Gabe von Vitamin D in Medikamentenform ist sinnvoll, dies kann oral wie auch intramuskulär (eine Injektion 20.000 IU pro Woche) geschehen. Um eine ausreichende Calcitriol-Konzentration im Serum aufrechtzuerhalten, sind Werte von mindesten 50 nmol/L anzustreben, wobei für die optimale Prävention allerdings Konzentrationen von 75-125 nmol/L (30-50 ng/mL) empfohlen werden (Holick 2003 & 2002, Malabanan et al. 1998).

## 6 Zusammenfassung – Summary

Publikation der Arbeit in: Osteologie 2009, Suppl 1, S15:FV 4.4

Vortrag auf dem internationalen Osteologie-Kongress in Frankfurt / Main, März 2009

### 6.1 Zusammenfassung

Bei dem Krankheitsbild der Osteomalazie handelt es sich um eine systemische Erkrankung des Knochens infolge einer Mineralisationsstörung. Diese ist meist durch einen Vitamin D-Mangel bedingt, seltener durch eine Störung des Phosphatstoffwechsels. Eine reduzierte Knochendichte, wie sie bei der Osteomalazie und Osteoporose zu finden ist, geht mit einer Risikoerhöhung für knöcherne Frakturen wie auch mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität einher.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit galt der Prävalenz eines 25-Vitamin D<sub>3</sub>-Defizits, eines sekundären Hyperparathyreoidismus und einer Minderung der Knochendichte bei in Deutschland lebenden türkischen Migranten im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe deutscher Herkunft. Die Probanden hatten anamnestisch keine Resorptionsstörungen, laborchemisch keinen Hinweis auf Nierenfunktionsstörungen oder auf eine Hypophosphatasie. Es wurde auch sichergestellt, dass die untersuchten Personen keine Medikamente einnahmen, die den Vitamin D-Stoffwechsel beeinflussen.

Von insgesamt 183 türkischen Migranten (TM, davon 98 Männer und 46 Frauen) und 46 Deutschen (13 Männer, 33 Frauen) wurde die Knochendichte am rechten gesamten Schenkelhals und im Lendenwirbelsäulenbereich (LWK 1-4) mittels der DEXA-Methode ermittelt. Weiterhin wurden der Body Mass Index (BMI) und folgende Knochenstoffwechselfparameter nach einer Nüchternblutentnahme bestimmt: Parathormon, Kalzium, 25-Vitamin D<sub>3</sub>, Phosphat, alkalische Phosphatase, Osteocalcin,  $\beta$ -CrossLaps und TRAP5b.

Gemäß den WHO-Kriterien zeigte sich bei der Messung der Knochendichte eine Osteopenie bei 32,2% der Migranten und bei 32,6% der Deutschen. Eine

Osteoporose konnte bei 8,2% der TM objektiviert werden. Die Migranten wiesen ferner signifikant höhere BMI-Werte auf ( $p < 0,005$ ). Ferner waren die Migranten mit Osteoporose signifikant älter als die mit Osteopenie ( $p = 0,002$ ).

Insgesamt wiesen 83,1% der TM eine 25(OH)D<sub>3</sub>-Hypovitaminose auf, dieser Zustand war bei den Deutschen in 45,7% vorhanden. Weiterhin fielen bei 82% der Migranten ein erhöhtes PTH und bei 7,7% eine Hypokalzämie auf, 6,6% zeigten die klassische laborchemische Konstellation eines sekundären Hyperparathyreoidismus auf.

Die Konzentration der  $\beta$ -CrossLaps war bei 17,5% der osteopenischen Migranten und bei 13,3% mit Osteoporose erhöht. Die TRAP5b-Spiegel waren bei den TM mit Osteopenie in 52,5% und mit Osteoporose in 53,3% erhöht. Die Osteocalcin-Konzentrationen waren bei 26,7% der osteoporotischen Migranten vermindert.

Aus den vorliegenden Daten und der Tatsache, dass TM eine ausgeprägte 25(OH)D<sub>3</sub>-Hypovitaminose und Zeichen einer Osteomalazie zeigen, die in 40,4% mit einer messbaren Knochendichteminderung einherging, empfiehlt sich bei den türkischen Migranten die Durchführung eines Screening-Programms mit Bestimmung des 25(OH)D<sub>3</sub>-Spiegels, des Serum-Kalziums und der Knochendichte. Dadurch wäre es möglich, eine sich schleichend entwickelnde Osteomalazie ohne charakteristische Frühsymptome zeitig zu erkennen und gegebenenfalls eine medikamentöse osteoprotektive Therapie („Supplementationsgabe“) anzuordnen.

## 6.2 Summary

The aim of the study was to determine the prevalence of vitamin D deficiency, secondary hyperparathyroidism (sHPT) and osteopenia / osteoporosis in a large cohort of 183 Turkish immigrants (98 males, 85 females, mean age 40.1 ys) compared with 46 age and gender matched healthy local inhabitants.

Methods: Bone mineral density was measured by dual-energy-absorptiometry (DEXA) of the right total femur and the lumbar spine. In addition different osteologic parameters were measured: 25 vitamin D<sub>3</sub> (25(OH)D<sub>3</sub>), parathyroid hormone (PTH), alkaline phosphatase (AP), tartrate-resistant acid phosphatase isoform 5b (TRAP5b), phosphate (P), calcium (Ca),  $\beta$ -CrossLaps (CL) and osteocalcin (OC).

According to the WHO criteria, Turkish immigrants living in Germany presented with 32,2% an osteopenia and in 8,2% with osteoporosis without gender specific preference. Immigrants with osteoporosis were significantly older ( $p=0.002$ ). Germans had in 32,6% an osteopenia, none suffered from osteoporosis. Of note Turkish immigrants had a significant higher body-mass-index ( $P < 0.0005$ ), and a significant higher prevalence of 25(OH)D<sub>3</sub> hypovitaminosis (in 83,1%). Immigrants showed also in 82% an elevated PTH, and in 7,7% decreased Ca-levels. Furthermore, Turkish immigrants with osteoporosis showed in 26.7% a significant decreased OC without gender specific preference. The TRAP5b was increased in Turkish immigrants with osteopenia in 52,5% and with osteoporosis in 53,3%, whereas the CL were elevated in 17,5% with osteopenia and 13,3% with osteoporosis.

Vitamin D deficiency, sHPT and osteopenia/osteoporosis were found to be surprisingly common among Turkish immigrants living in Germany, without showing a gender specific prevalence. Since there is an increasing number of Turkish immigrants in Germany, osteomalacia should always be taken into consideration if such people develop skeletal pain syndrome and muscle weakness. Therefore, the monitoring of vitamin D status (i.e. 25(OH)D<sub>3</sub>, Ca and PTH) and bone mineral density is highly warranted in Turkish immigrants and once a deficiency is identified, it should be immediately treated.

## 7 Anhang

### 7.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Röntgenbilder der LWS in zwei Ebenen bei Osteomalazie
Abbildung 2	Tannenbaumphänomen
Abbildung 3	Wirbelkörper
Abbildung 4	Strukturformel von $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{Vitamin D}_3$
Abbildung 5	Syntheseweg von $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$
Abbildung 6	Osteodensitometrie
Abbildung 7	T-Score einer Knochendichtemessung
Abbildung 8	Knochendichtemessung, LWS (LWK 1-4)
Abbildung 9	Knochendichtemessung am rechten Schenkelhals gesamt
Abbildung 10	Jahreszeitliche Verteilung der Serumkonzentration von 25-Hydroxyvitamin D in der durchschnittlichen deutschen Bevölkerung (Alter 50-80 Jahre)

## 7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Osteoporose-Unterschiede, Typ I und II
Tabelle 2	WHO-Kriterien zur Osteoporose-Diagnostik mittels DEXA
Tabelle 3	$\beta$ -CrossLaps-Normwerte
Tabelle 4	Gesamtkollektiv, demographische Daten
Tabelle 5	Gesamtkollektiv, Knochendichte- und Laborergebnisse
Tabelle 6	Laborwerte
Tabelle 7	Verteilung der Knochendichte bei türkischen Migranten und Deutschen
Tabelle 8	Verteilung der Knochendichte bei weiblichen und männlichen Migranten
Tabelle 9	Vergleich der Parameter Alter und BMI in der Migrantengruppe
Tabelle 10	Verteilung von 25-Vitamin D <sub>3</sub> bei Deutschen und Migranten
Tabelle 11	Verteilung von 25-Vitamin D <sub>3</sub> bei deutschen Frauen und Männer
Tabelle 12	Verteilung von 25-Vitamin D <sub>3</sub> bei türkischen Frauen und Männer
Tabelle 13	Verteilung von Osteocalcin bei Deutschen und Migranten
Tabelle 14	Verteilung von TRAP5b bei Deutschen und Migranten
Tabelle 15	Verteilung von $\beta$ -CrossLaps bei Deutschen und Migranten
Tabelle 16	Verteilung von Phosphat bei Deutschen und Migranten
Tabelle 17	Verteilung von Kalzium bei Deutschen und Migranten
Tabelle 18	Verteilung von Parathormon Deutschen und Migranten
Tabelle 19	Verteilung von Alkalischer Phosphatase bei Deutschen und Migranten
Tabelle 20	Verteilung von 25-Vitamin D <sub>3</sub> in Bezug auf die Knochendichte bei Migranten
Tabelle 21	Verteilung von 25-Vitamin D <sub>3</sub> in Bezug auf die Knochendichte bei Deutschen

Tabelle 22	Verteilung von Osteocalcin in Bezug auf die Knochendichte bei Migranten
Tabelle 23	Verteilung von Osteocalcin in Bezug auf die Knochendichte bei Deutschen
Tabelle 24	Verteilung von $\beta$ -CrossLaps in Bezug auf die Knochendichte bei Migranten
Tabelle 25	Verteilung von $\beta$ -CrossLaps in Bezug auf die Knochendichte bei Deutschen
Tabelle 26	Verteilung von TRAP5b in Bezug auf die Knochendichte bei Migranten
Tabelle 27	Verteilung von TRAP5b in Bezug auf die Knochendichte bei Deutschen
Tabelle 28	Häufigkeit einer laborchemischen Konstellation eines sekundären Hyperparathyreoidismus
Tabelle 29	Häufigkeit einer laborchemischen Konstellation eines sek. HPT in Bezug auf die Knochendichte bei Migranten
Tabelle 30	Häufigkeit einer laborchemischen Konstellation eines sek. HPT bei weiblichen und männlichen Migranten
Tabelle 31	Häufigkeit einer laborchemischen Konstellation eines sek. HPT in Bezug auf die Knochendichte bei Deutschen
Tabelle 32	Häufigkeit einer laborchemischen Konstellation eines sek. HPT bei weiblichen und männlichen Deutschen

### 7.3 Abkürzungsverzeichnis

1,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub>	Vitamin D <sub>3</sub>
25(OH)D <sub>3</sub>	Vitamin D <sub>3</sub>
ATP	Adenosin-Tri-Phosphat
AK	Antikörper
AP	alkalische Phosphatase
APbone	knochenspezifische alkalische Phosphatase
β-CTx	β-CrossLaps
BMD	Bone Mineral Density
BMI	Body Mass Index
BMP	Bone Morphogenetic Protein
BRD	Bundesrepublik Deutschland
Ca <sup>2+</sup>	Kalzium
Ca <sub>e</sub> <sup>2+</sup>	extrazelluläres Kalzium
Ca <sub>i</sub> <sup>2+</sup>	intrazelluläres Kalzium
cAMP	cyklisches Adenosinmonophosphat
CL	CrossLaps
CLIA	Two-Site-Chemi-Lumineszenz-Immunoassay
CaR	Kalzium-Rezeptor
DEXA	Dual Energy X-Ray Absorptiometrie
DK	deutsche Kontrollgruppe
DVO	Dachverband Osteologie e.V.
ECLIA	Elektro-Chemi-Lumineszenz Immuno-Assay
EIA	Enzym-Immuno-Assay
ELISA	Enzyme-linked Immuno-Sorbent Assay



FGF	Fibroblast Growth Factor
HPT	Hyperparathyreoidismus
IGF	Insulin-like Growth Factor
IL	Interleukin
iPTH	intakt Parathormon
KD	Knochendichte
LWS	Lendenwirbelsäule
M-CSF	Macrophage Colony Stimulating Factor
OC	Osteocalcin
PDGF	Platelet Derived Growth Factor
PGE2	Prostaglandin E2
PHOS	Phosphat
pHPT	primärer Hyperparathyreoidismus
PTH	Parathormon
qCT	quantitative Computertomografie
RANKL	Receptor Activator of NF- $\kappa$ B-Ligand
RLU	relative Lichteinheiten
SD	Standardabweichung
sHPT	sekundärer Hyperparathyreoidismus
TGF	Transforming Growth Factor
tHPT	tertiärer Hyperparathyreoidismus
TM	türkische Migranten
TNF	Tumornekrosefaktor
TRAP	Tartratresistente saure Phosphatase
trk	monoklonale TRAP5-Antikörper
VDBP	VitaminD-bindendes Protein

---

VDR	Vitamin D-Rezeptor
VDRE	Vitamin D-responsive element

## 8 Literatur

**Barger-Lux MJ, Heaney RP, Lanspa SJ, Healy JC, DeLuca HF (1995).** An investigation of sources of variation in calcium absorption efficiency. *J Clin Endocrinol Metab*, 80(2):406-411.

**Barthel HR & Scharla SH (2003).** Benefits beyond the bones-vitamin D against falls, cancer, hypertension and autoimmune diseases. *Dtsch Med Wochenschr*, 128(9):440-6.

**Bartley J (2008).** Prevalence of vitamin D deficiency among patients attending a multidisciplinary tertiary pain clinic. *N Z Med J*, 121(1286):57-62.

**Baxter LA & DeLuca HF (1976).** Stimulation of 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub>-1-hydroxylase by phosphate depletion. *J Biol Chem*, 251(10):3158-3161.

**Bell NH, Epstein S, Greene A, Shary J, Oexman MJ, Shaw S (1985).** Evidence for alteration of the Vitamin D endocrine system in obese subjects. *J Clin Invest*, 76(1):370-373.

**Bonjour JP & Rizzoli R (1996).** Bone acquisition in adolescence. In: *Osteoporosis*. San Diego: Academic Press, pp. 465-76.

**Boutsen Y (2000).** Les méthodes d'exploration du tissu osseux. *Louvain Med.*, 119:501-503.

**Brent GA, LeBoff MS, Seely EW, Conlin PR, Brown EM (1988).** Relationship between the concentration and rate of change of calcium and serum intact parathyroid hormone levels in normal humans. *J Clin Endocrinol Metab*, 67(5):944-950.

**Bringhurst FR, Demay MB, Kronenberg HM (1998).** Hormones and disorders of mineral metabolism. In: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PD (eds): *Williams Textbook of Endocrinology*, 9. Auflage, Verlag Saunders, Philadelphia, USA, pp. 1155-1209.

**Brossard JH, Whittom SR, Lepage R, D'Amour P (1993).** Carboxyl-terminal fragments of parathyroid hormone are not secreted preferentially in primary hyperparathyroidism as they are in other hypercalcemic conditions. In: *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 77, Nr. 2, pp. 1993-08, pp. 413-419.

**Brown EM (1991).** Extracellular  $\text{Ca}^{2+}$  sensing, regulation of parathyroid cell function, and role of  $\text{Ca}^{2+}$  and other ions as extracellular (first) messengers. *Physiol Rev*, 71(12):371-41.

**Brown EM, Gamba G, Riccardi D, Lombardi M, Butters R, Kifor O, Sun A, Hediger MA, Lutton J, Hebert SC (1993).** Cloning and characterisation of an extracellular  $\text{Ca}^{2+}$ -sensing receptor from bovine parathyroid. *Nature*, 366(6445):575-580.

**Brown EM (1999).** Physiology and pathophysiology of the extracellular calcium-sensing receptor. *Am J Med*, 106(2):238-256.

**Brown EM (2002).** Roles of the CaR in tissues maintaining  $\text{Ca}^{2+}$  homeostasis. In: Bilezikian JP, Raisz LG, Rodan GA (eds): *Principles of bone biology*, 2<sup>nd</sup> edition, Academic Press, San Diego, USA, pp. 375-378.

**Bull H, Murray PG, Thomas D, Fraser AM, Nelson PN (2002).** Acid Phosphatase. *Mol Pathol*, 55(2):65-72.

**Byers PD (1994).** Histological features of connective tissues. In: Salisbury JR, Woods CG, Byers PD (eds): *Disease of Bones and Joints*. Chapman & Hall medical, pp. 476-507.

**Carter SD, Cromwell GL, Combs TR, Colombo G, Fanti P (1996).** The determination of serum concentrations of osteocalcin in growing pigs and its relationship to endmeasures of bone mineralization. *J Anim Sci*, 74(11):2719-2729.

**Chapuy MC, Durr F, Chapuy P (1983).** Age-related changes in parathyroid hormone and 25-hydroxycholecalciferol levels. *J Gerontol*, 38(1):19-22.

**Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, Brun J, Crouzet B, Arnaud S, Delmas PD, Meunier PJ (1992).** Vitamin D<sub>3</sub> and calcium to prevent hip fractures in elderly women. *N Engl Med*, 327(23):1637-1642.

**Chapuy MC, Larquier C, Peyron R, Meunier PJ (1994).** Comparative effects of a three month supplement with 25(OH)D<sub>3</sub> or vitamin D in Vitamin D-deficient elderly patients. In: Norman AW, Bouillon R, Thomasset M (eds): *Vitamin D. A Pluripotent Steroid Hormone: Structural Studies, Molecular Endocrinology and Clinical Applications*, de Gruyter: Berlin, p. 877.

**Chapuy MC, Preziosi P, Maarnier M, Arnaud S, Galan P, Herchberg S, Meunier PJ (1997).** Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporosis Int*, 7(5):439- 43.

**Christenson RH (1997).** Biochemical markers of bone metabolism: an overview. Clin Biochem, 30(8):573-593.

**Christiansen C, Hassager C, Riis BJ (1998).** Biochemical Markers of Bone Turnover. In: Avioli LV, Krane SM (eds): Metabolic Bone Disease. San Diego, California, USA: Academic Press, pp. 313-325.

**Christgau S (2000).** Circadian variation in serum CrossLaps concentration is reduced in fasting individuals. Clin Chem, 46(3):431.

**Copp DH, Cameron EC, Cheney BA, Davidson GF, Henze KG (1962).** Evidence for Calcitonin - a new hormone from the parathyroid that lowers blood calcium. Endocrinology, 70:638-649.

**Corless D, Beer M, Boucher BJ, Gupta SP, Cohen RD (1975).** Vitamin D status in long-stay geriatric patients. Lancet, 1(7922):1404-1406.

**Därr R, Ziller V, Hadji P, Hofbauer LC (2008).** Klinik und Diagnostik der Osteoporose und Osteomalazie. Internist 2008, 49:1170-1177.

**Delmas PD, Malaval L, Arlot ME, Meunier PJ (1985).** Serum bone Gla-protein compared to bone histomorphometry in endocrine diseases. Bone, 6(5):339-341.

**Dunningan MG, Paton JPJ, Haase S, McNicol GW, Gardner MD, Smith CM (1962).** Late rickets and osteomalacia in the Pakistani Community in Glasgow. Scott Med J, 7:159-167.

**Dusso AS, Finch J, Brown A, Ritter C, Delmez J, Schreiner G, Slatopolsky E (1991).** Extrarenal production of calcitriol in normal and uremic humans. *J Clin Endocrinol Metab*, 72(1):157-164.

**Elliott ME & Binkley N (2003).** Evaluation and Measurement of Bone Mass. *Epilepsy Behav*, 5(2):16-23.

**el-Sonbaty MR & Abdul-Ghaffar NU (1996).** Vitamin D deficiency in veiled Kuwaiti women. *Eur J Clin Nutr*, 50(5):315-318.

**Erben RG, Scutt AM, Miao D, Kollenkirchen U, Haberey M (1997).** Short-term treatment of rats with high dose 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> stimulates bone formation and increases the number of osteoblast precursor cells in bone marrow. *Endocrinology*, 138(11):4629-4635.

**Erkal MZ, Wilde J, Bilgin Y, Akinci A, Demir E, Bödeker RH, Mann M, Bretzel RG, Stracke H, Holick MF (2006).** High prevalence of vitamin D deficiency, secondary hyperparathyroidism and generalized bone pain in Turkish immigrants in Germany: identification of risk factors. *Osteoporosis Int*, 17(8):1133-1140.

**Ferron M, Hinoi E, Karsenty G, Ducy P (2008).** Osteocalcin differentially regulates beta cell and adipocyte gene expression and affects the development of metabolic diseases in wild-type mice. *Proc Natl Acad Sci USA*, 105(13):5266-5270.

**Frost HM (1997).** Defining osteopenias and osteoporoses: another view (with insights from a new paradigm). *Bone*, 20(5):385-391.

**Garnero P, Borel O, Sornay-Rendu E, Delmas PD (1995).** Vitamin D receptor gene polymorphisms do not predict bone turnover and bone mass in healthy premenopausal women. *J Bone Miner Res*, 10(9):1283-1288.

**Gavaia PJ, Simes DC, Ortiz JB, Sarasquete MC, Cancela ML (2003).** Simultaneous detection of osteocalcin and matrix GLA protein in developmental stages of zebra fish [Abstract P-438]. 30 th European Symposium on Calcified Tissues. Rome.

**Glisson F (1650).** De Rachitide suive morbo puerili, qui vulgo The Rickets diciteur. London, 1-416.

**Goltzman D, Henderson B, Loveridge N (1980).** Cytochemical bioassay of parathyroid hormone: Characteristics of the assay and analysis of circulating hormonal forms. *J Clin Invest*, 65(6):1309-1317.

**Graedler F, Zeitz U, Moeller G, Erben RG, Adamski J (2003).** Gene expression profiling reveals new functions of Vitamin D [Abstract P-177]. 30 th European Symposium on Calcified Tissues. Rome.

**Gray RW, Omdahl JL, Ghazarian JG, De Luca HF (1972).** 25-Hydroxycholecalciferol-1-hydroxylase: subcellular location and properties. *J Biol Chem*, 247(23):7528-7532.

**Güllü S, Erdogan MF, Uysal AR, Baskal N, Kamel AN, Erdogan G (1998).** A potential risk for osteomalacia due to sociocultural lifestyle in Turkish women. *Endocr J*, 45(5):675-678.



**Güler T, Sivas F, Baskan BM, Günesen O, Alemdaroglu E, Ozoran K (2007).** The effect of outfitting style on bone mineral density. *Rheumatol Int*, 27(8):723-727.

**Güzel R, Kozanoglu E, Guler-Uysal F, Soyupak S, Sarpel T (2001).** Vitamin D status and bone mineral density of veiled and unveiled Turkish women. *J Womens Health Gend Based Med*, 10(8):765-770.

**Habener JF & Kronenberg HM (1978).** Parathyroid hormone biosynthesis: structure and function of biosynthetic precursors. *Fed Proc*, 37(12):2561-2566.

**Hagiwara S, Seoung-Oh Y, Glüer CC, Bendavid E, Genant HK (1994).** Noninvasive bone mineral density measurement in the evaluation of osteoporosis. *Rheum Dis Clin North Am*, 20(3):651-669.

**Halleen JM, Alatalo SL, Suominen H, Cheng S, Janchila AJ, Väänänen HK (2000).** Tartrate-resistant acid phosphatase 5b: a novel serum marker of bone resorption. *J Bone Miner Res*, 15(7):1337-1345.

**Halleen JM & Ranta R (2001).** Tartrate-resistant acid phosphatase as a serum marker of bone resorption. *Am Clin Lab*, 20(6):29:30.

**Halleen JM (2003).** Tartrate-resistant acid phosphatase 5B is a specific and sensitive marker of bone resorption. *Anticancer Res*, 23(2A):1027-1029.

**Hatta M, Daitoku H, Matsuzaki H, Deyama Y, Yoshimura Y, Suzuki K, Matsumoto A, Fukamizu A (2002).** Regulation of alkaline phosphatase promotor activity by forkhead Transcription factor FKHR. *Int J Mol Med*, 9(2):147-152.

**Henry HL (1979).** Regulation of the hydroxylation of 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> in vivo and in primary cultures of chick kidney cells. J Biol Chem, 254(8):2722-2729.

**Herold G und Mitarbeiter (2005).** Innere Medizin 2005. Köln, Herold Verlag, S. 648-652.

**Hodgkin P, Kay GH, Hine PM, Lumb GA, Stanbury SW (1973).** Vitamin D deficiency in Asian at home and in Britain. Lancet, 2(7822):167-171.

**Holick MF (1987).** Photosynthesis of vitamin D in the skin: effect of environmental and life-style variables. Fed Proc, 46(5):1876-1882.

**Holick MF (1996).** Vitamin D and Bone Health. J Nutr, 126(4):1159-1164.

**Holick MF & Adams JS (1998).** Vitamin D Metabolism and Biological Function. In: Avioli LV, Krane SM (eds): Metabolic Bone Disease. San Diego, California, USA: Academic Press, pp. 123-163.

**Holick MF (1999).** Vitamin D: photobiology, metabolism, mechanism of action, and clinical applications. In: Favus MJ (eds): Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. 4. ed., Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, Baltimore, New York, pp. 92-98.

**Holick MF (2002).** Sunlight and vitamin D: both good for cardiovascular health. J Gen Intern Med, 17(9):733-735.

**Holick MF (2003).** Vitamin D: A millenium perspective. J Cell Biochem, 88(2):296-307.

**Ilich JZ & Kerstetter JE (2000).** Nutrition in bone health revisited: a story beyond calcium. *J Am Coll Nutr*, 19(6):715-737.

**Jacenko O & Tuan RS (1995).** Chondrogenic potential of chick embryonic calvaria: I. Low calcium permits cartilage differentiation. *Dev Dyn*, 202(1):13-26.

**Jakob F (1999).** 1,25(OH)<sub>2</sub>-Vitamin D<sub>3</sub> - Das Vitamin D-Hormon. *Der Internist*. 40(4):414-430.

**Jamal SA, Gilbert J, Gordon C, Bauer DC (2006).** Cortical pQCT measures are associated with fractures in dialysis patients. *J Bone Miner Res*, 21(4):543-548.

**Janickla AJ, Takahashi K, Sun SZ, Yam LT (2001).** Tartrate-resistant acid phosphatase isoform 5b as serum marker for osteoclastic activity. *Clin Chem*, 47(1): 74-80.

**Kanatani MT, Sugimoto T, Kanzawa M, Yano S, Kanzawa M, Yano S, Chihara K (1999).** High extracellular calcium inhibits osteoclast-like cell formation by directly acting on the calcium-sensing receptor existing in osteoclast precursor cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 261(1):144-148.

**Kanis JA (1997).** Bone density measurement and osteoporosis. *Journal of Internal Medicine*, 241:173- 175; Supplement 739: Methods for bone density measurement, 12-22; Principles and conditions for measuring bone mineral content, 47-51.

**Kao CP, Jiang NS, Klee GG, Purnell DC (1982).** Development and validation of a new radioimmunoassay for parathyrin (PTH). *Clin Chem*, 28(1):69-74.

**Karow T & Lang R (1999).** Vitamin D-Stoffwechsel. In: Karow T, Lang R, Hrsg. Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Bergisch-Gladbach: Karow Verlag, S. 501-502.

**Kerner SA, Scott RA, Pike JW (1989).** Sequence elements in the human osteocalcin gene confer basal activation and inducible response to hormonal vitamin D<sub>3</sub>. Proc Natl Acad Sci USA, 86(12):4455-4459.

**Kimble RB, Srivastava S, Ross FP, Matayoshi A, Pacifici R (1996).** Estrogen deficiency increases the ability of stromal cells to support murine osteoclastogenesis via an interleukin-1 and tumor necrosis factor mediated stimulation of macrophage colony stimulating factor production. J Biol Chem, 271(46):28890-28897.

**Kolbeck S, Bail H, Weiler A, Windhagen H, Haas N, Raschke M (1999).** Digital radiography. A predictor of regenerate bone stiffness in distraction osteogenesis. Clin Orthop Relat Res, 366:221-228.

**Kornak U, Delling G, Mundlos S (2003).** Molekulare Mechanismen der Regulation der Knochendichte durch Osteoklasten. Deutsch Ärzteblatt 2003, 100(19):1258-1268.

**Kowalchuk RM & Dalinka MK (1998).** The radiologic assessment of osteoporosis. Orthopaedic J, 11:67-72.

**Kress BC (1997).** Bone alkaline phosphatase in normal and disease process. In: Schmidt-Gayk H, Blind E, Roth HJ (eds): Calcium Regulating Hormones and Markers of Bone Metabolism: Measurement and Interpretation. Heidelberg: Clin Lab Publications, pp. 171-181.

**Kruse HP & Kuhlencordt F (1994).** Erkrankungen der Nebenschilddrüsen und Störungen des Kalzium-Phosphat-Stoffwechsels. In: Gross R., Schölmerich P., Gerok W (Hrsg.): Die Innere Medizin, 8. Aufl., Schattauer Verlag, Stuttgart, S. 874-887.

**Lam KW, Li CY, Yam LT, Desnick RJ (1981).** Comparison of the tartrate-resistant acid phosphatase in Gaucher's disease and leukemic reticuloendotheliosis. Clin Biochem, 14(4):177-181.

**Lamp EC & Drexler HG (2000).** Biology of tartrate-resistant acid phosphatase. Leuk Lymphoma, 39(5-6):477-484.

**Lange U, Kluge A, Strunk J, Teichmann J, Bachmann G (2005).** Ankylosing spondylitis and bone mineral density – what is the ideal tool for measurement? Rheumatol Int, 26(2):115-120.

**Lau K & Bourdeau JE (1995).** Parathyroid hormone action in calcium transport in the distal nephron. Curr Opin Nephrol Hypertens, 4:55(1)-63.

**Lee NK, Sowa H, Hinoi E, Ferron M, Ahn JD, Confavreux C, Dacquin R, Mee PJ, McKee MD, Jung DY, Zhang Z, Kim JK, Mauvais-Jarvis F, Ducy O, Karsenty G (2007).** Endocrine Regulation of Energy Metabolism by the skeleton. Cell, 130(3):456-469.

**Levasseur R, Guaydier-Squiquieres G, Marcelli G, Sabatier JP (2003).** The absorptiometry T-score: influence of selection of the reference population and related considerations for everyday practice. Joint Bone Spine, 70(4):604-608.

**Lian JB, Stein GS, Stein JL, Wijnen AJV (1998).** Osteocalcin gene promotor: unlocking the secrets for regulation of osteoblast growth and differentiation. *J Cell Biochem Suppl*, 30-31:62-72.

**Lips P, Netelenbos JC, Jongen MJM, van Ginkel FC, Althuis AL, van Schaik CL, van der Vijgh WJF, Vermeiden JPW, van der Meer C (1982).** Histomorphometric profile and vitamin D status in patients with femoral neck fracture. *Metab Bone Dis Relat Res*, 4(2):85-93.

**Lips P, Hackeng WHL, Jongen MJM, van Ginkel FC, Netelenbos JC (1983).** Seasonal variation in serum concentrations of parathyroid hormone in elderly people. *J Clin Endocrinol Metab*, 57(1):204-206.

**Lips P, Wiersinga A, van Ginkel FC, Jongen MJM, Netelenbos JC, Hackeng WHL, Delmas PD, van der Vijgh JF (1988).** The effect of vitamin D supplementation on vitamin D status and parathyroid function in elderly subjects. *J Clin Endocrinol Metab*, 67(4):644-650.

**Lips P (2007).** Vitamin D status and nutrition in Europe and Asia. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 103(3-5):620-625.

**Liu P, Oyajobi BO, Russell RGG, Scutt A (1999).** Regulation of osteogenic differentiation of human bone marrow stromal cells: interaction between transforming growth factor-beta and 1,25(OH)<sub>2</sub> Vitamin D<sub>3</sub> in vitro. *Calcif Tissue Int*, 65(2):173-180.

**Malabanan A, Veronikis IE, Holick MF (1998).** Redefining vitamin D insufficiency (letter). *Lancet*, 351(9105):805-806.

**Matsuura S, Kishi F, Kajii T (1990).** Characterization of a 5'-flanking region of the human liver/bone/kidney alkaline phosphatase gene: two kinds of mRNA from a single gene. *Biochem Biophys Res Commun*, 168(3):993-1000.

**Mc Gehee DS, Aldersberg SM, Liu KP, Hsuing GS, Heath MJ, Tamir H (1997).** Mechanisms of extracellular  $\text{Ca}^{2+}$  receptor-stimulated hormone release from sheep thyroid parafollicular cells. *J Physiol*, 502(2):31-44.

**McKenna MJ (1992).** Differences of vitamin D status between various countries in young adults and the elderly. *Amer J Med*, 93(1):69-77.

**Mehler PS, Sabel AL, Watson T, Andersen AE (2008).** High risk of osteoporosis in male patients with eating disorders. *Int J Eat Disor*, 41(7):666-672.

**Meyer HE, Falch JA, Sogaard AJ, Haug E (2004).** Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism and the association with bone mineral density in persons with Pakistani and Norwegian background living in Oslo, Norway. The Oslo Health Study. *Bone*, 35(2):412-417.

**Monier-Faugere MC, Langub MC, Malluche HH (1998).** Bone Biopsies: a modern Approach. In: Avioli LV, Krane SM (eds): *Metabolic Bone Disease*. San Diego, California, USA: Academic Press, pp. 237-273.

**Morrison NA, Yeoman R, Kelly PJ, Eisman JA (1992).** Contribution of trans-acting factor alleles to normal physiological variability: vitamin D receptor gene polymorphisms and circulating osteocalcin. *Proc Nat Acad Sci USA*, 89(15):6665-6669.

**Moss DW, Raymond FD, Will DB (1995).** Clinical and biological aspects of acid phosphatase. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 32(4):431-467.

**Moyad MA (2003).** Osteoporosis: a rapid review of risk factors and screening methodes. *Urol Oncol*, 21(5):375- 379.

**Mundy GR (1995).** Factors regulating bone resorbing and bone forming cells. In: Mundy RG (eds) *Bone remodeling and its disorders*. London: Martin Dunitz, S. 1-59.

**Nakasato YR, Janickla AJ, Halleen JM, Vaananen HK, Walton SP, Yam LT (1999).** Clinical Significance of Immunoassays for Type-5 Tartrate-resistant Acid Phosphatase. *Clin Chem*, 45(12):2150-2157.

**Niethard FU, Pfeil J, Weber M (1997).** Etiology and pathogenesis of spondylolytic spondylolisthesis. *Orthopade*, 26(9):750-754.

**Norman AW & Hurwitz S (1993).** The role of the vitamin D endocrine system in avian bone biology. *J Nutr*, 123(2):310-316.

**Oddie GW, Schenk G, Angel, NZ, Walsh N, Guddat LW, de Jersey J, Cassady AI, Hamilton SE, Hume DA (2000).** Structure, function and regulation of tartrate-resistant acid phosphatase. *Bone*, 27(5):575-584.

**Offermann G (1978).** Osteomalacia of immigrants in Germany. *Dtsch Med Wochenschr*, 103(36):1387-1388.

**Offermann G & Biehle G (1978).** Vitamin D-Mangel und Osteomalazie beim alten Menschen. *Dtsch Med Wochenschr*, 103(10):415-419.



**Offermann G & Manhold C (1978).** Osteomalacia in Turkish guest-workers in germany. *Inn Med*, 5:103-111.

**Okabe R, Nakatsuka K, Inaba M, Miki T, Naka H, Masaki H, Moriguchi A, Nishizawa Y (2001).** Clinical evaluation of the Elecsys beta-CrossLaps serum assay, a new assay for degradation products of type I collagen C-telopeptides. *Clin Chem*, 47(8):1410-1414.

**Ooms ME, Lips P, Roos JC, van der Vijgh WJF, Popp-Snijders C, Bezemer PD, Bouter LM (1995).** Vitamin D status and sex hormone binding globulin: determinants of bone turnover and bone mineral density in elderly women. *J Bone Miner Res*, 10(08):1177-1184.

**Oster P, Tabouillot WV, Nold F, Schmidt-Gayk H, Schlierf G. (1983).** Prävalenz pathologischer Vitamin D- und Parathormonspiegel bei geriatrischen Patienten. *Akt Gerontol*, 13:221-222.

**Owen T, Aronow SM, Barone LM, Bettencourt B, Stein GS, Lian JB (1991).** Pleiotropic effects of Vitamin D on osteoblast gene expression are related to the proliferative and differentiated state of the bone cell phenotype: Dependency upon basal levels of gene expression, duration of exposure, and bone matrix competency in normal rat osteoblast cultures. *Endocrinol*, 128(3):1496-1504.

**Parfitt AM (1990).** Osteomalacia and related disorders. In Avioli LV, Krane SM (eds): *Metabolic Bone Disease and Clinically Related Disorders*, 2nd ed. (Saunders: Philadelphia), pp. 329-396.

**Partridge NC, Walling HW, Bloch SR, Omura TH, Chan PT, Pearman AT, Chou WY (1996).** The regulation and regulatory role of collagenase in bone. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*, 6(1):15-27.

**Pietrobon D, Di Virgilio F, Pozzan T (1990).** Structural and functional aspects of calcium homeostasis in eukaryotic cells. *Eur J Biochem*, 193(3):599-622.

**Pozzan T, Rizzuto R, Volpe P, Meldolesi J (1994).** Molecular and cellular physiology of intracellular calcium stores. *Physiol Rev*, 74(3):595-636.

**Preece MA, McIntosh WB, Tomlinson S, Ford JA, Dunnigan MG, O'Riordan JL (1973).** Vitamin D deficiency among Asian immigrants to Britain. *Lancet*, 1(7809):907-910.

**Prentice A Diet (2004).** Nutrition and the prevention of osteoporosis. *Public Health Nutr*, 7(1A):227-243.

**Przedlacki J, Trebicka J, Bijak K, Matuszkiewicz-Rowinska J, Bogdanska-Straszynska B, Malecka G, Ostrowski K (2002).** Cross-linked C-terminal telopeptide of type I collagen in serum before and after treatment with alfacalcidol and calcium carbonate in early and moderate chronic renal failure. *Nephron* 92(2):304-308.

**Quarles LD (1997).** Cation-sensing receptors in bone: A novel paradigm for regulating bone remodeling? *J Bone Miner Res*, 12(12):1971-1974.

**Raisz LG, Yajnik CH, Bockmann RS, Bower BF (1979).** Comparison of commercially available parathyroid hormone immunoassays in the differential diagnosis of hypercalcemia due to primary hyperparathyroidism or malignancy. *Ann Intern Med*, 91(5):739-740.

**Raisz LG & Rodan GA (1998).** Embryology and Cellular Biology of Bone. In: Avioli LV, Krane SM (eds): Metabolic Bone Disease. San Diego, California, USA: Academic Press, pp. 1-21.

**Rao DS, Villanueva A, Mathews N, Pumo B, Frame B, Kleerekoper N et al. (1983).** Histologic evolution of vitamin D depletion in patients with intestinal malabsorption or dietary deficiency. In Frame B, Potts JT Jr. (eds): Excerpta Medica: Amsterdam, pp. 224-226.

**Reginato AM, Tuan RS, Ono T, Jimenez SA, Jacenko O (1993).** Effects of calcium deficiency on chondrocyte hypertrophy and type X collagen expression in chick embryonic sternum. Dev Dyn, 198(4):284-295.

**Reiser M, Kuhn FP, Debus J (2004).** Radiologie - Duale Reihe. Thieme, Stuttgart.

**Riggs BL, Melton IJ (1983).** Evidence of two distinct syndromes of involutional osteoporosis. Amer J Med, 75(6):899-901.

**Roux C (1999).** Quantification de l'ostéoporose postménopausique. Encycl. Méd. Chir. (Elsevier, Paris), Radiodiagnostic I-II, Squelette normal, Neuroradiologie - Appareil locomoteur, 31- 312- A- 30:1-11.

**Schönau E, Erhard U, Rauch F, Stabrey A (1996).** A new model of growth prediction? In: Schönau E (eds): Paediatric osteology: New developments in diagnostics and therapy. Amsterdam: Elsevier Science BV, pp. 251-257.

**Selby P (2003).** Ricketts and osteomalacia. In: Rheumatology. Hochberg, M., Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH (eds.): Metabolic bone disease, third edition, Mosby, Toronto, pp. 2117-2128.

**Seibel MJ & Stracke H (1997).** Metabolische Osteopathien. Schattauer Verlag; Stuttgart/New York.

**Silver J, Moallem E, Epstein E, Kilav R, Naveh-Many T (1994).** New aspects in the control of parathyroid hormone secretion. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 3(4):379-385.

**Sorva A, Risetli L, Valimaki M, Tilvis R (1991).** Effect of vitamin D and calcium on markers of bone metabolism in geriatric patients with low serum 25-hydroxyvitamin D levels. *Calcif Tissue Int*, 49:588-589.

**Spanuth E (2003).** Therapiemonitoring in der Osteoporose. *Osteoporose & Rheuma Aktuell*, 3:34-35.

**Swan CHJ & Cooke WT (1971).** Nutritional osteomalacia in immigrants in an urban community. *Lancet* 2:(7722):356-359.

**Thavarajah M, Evans DB, Kanis JA (1993).** Differentiation of heterogeneous phenotypes in human osteoblast cultures in response to 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>. *Bone*, 14(5):763-767.

**Thomas KK, Llyod-Jones MD, Thadhani RI, Shaw AC, Deraska DJ, Kitch BT, Varnvakas EC, Dick IM, Prince RL, Finkelstein JS (1998).** Hypovitaminosis D in medical inpatients. *New Engl J Med*, 338(12):777-783.

**Vogel JM, Wasnich, RD, Ross PD (1988).** The clinical relevance of calcaneus bone mineral measurements: a review. *Bone Mineral*, 5(1):35- 58.

**Waguespack SG, Hui SL, White KE, Buckwalter KA, Econs MJ (2002).** Measurement of tartrate-resistant acid phosphatase and the brain isoenzyme of creatine kinase accurately diagnosis type II autosomal dominant osteopetrosis but does not identify gene carriers. *J Clin Endocrinol Metab*, 87(5):2212-2217.

**Wardlaw GM (1996).** Putting body weight and osteoporosis into perspective. *Am J Clin Nutr*, 63(3):433-436.

**Warshawsky H, Goltzmann D, Rouleau MF, Bergeon JJM (1980).** Direct in vivo demonstration by radioautography of specific binding sites for calcitonin in skeletal and renal tissues of the rat. *J Cell Biol*, 85(3):682-694.

**Weiss MJ, Cole DE, Ray K, Whyte MP, Lafferty MA, Mulivor RA, Harris H (1988).** A missense mutation in the human liver/bone/kidney alkaline phosphatase gene causing a lethal form of hypophosphatasia. *Proc Natl Acad Sci USA*, 85(20):7666-7669.

**Wémeau JL (1995).** Calcitropic hormones and ageing. *Horm Res*, 43(1-3):76-79.

**Werhja G, Leclere J, Regent D (1991).** Le densitométrie osseuse: principes techniques et intérêt pratique. *Ann Endocrinol (Paris)*, 52:298-304.

**Whistler D (1645).** Morbo puerili Anglorum, quem patrio idiomate indigenae vocant The Rickets. *Lugduni Batavorum*, 1-13.

**Wichers M, Schmidt E, Bidlingmaier F, Klingmüller D. (1999).** Diurnal rhythm of CrossLaps in human serum. *Clin Chem*, 45(10):1858-1860.

**Wortsman J, Matsuoka LT, Chen TC, Lu Z, Holick MF (2000).** Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr*, 72(3):690-693.

**Wu SX, Finch J, Zhong M, Slatoposky E, Grieff M, Brown AJ (1996).** Expression of the renal 25-hydroxyvitamin D-24-hydroxylase gene-regulation by dietary phosphate. *Am J Physiol*, 271 (1 Pt 2):203-208.

**Yamaguchi T, Chattopadhyay N, Brown EM (1999).** G protein-coupled extracellular  $\text{Ca}^{2+}$  ( $\text{Ca}^{2+}$ -sensing receptor (CaR): Roles in cell signaling and control of diverse cellular functions. *Adv Pharmacol*, 47:209-253.

**Zaidi M, Moonga B, Moss DW, MacIntyre I (1989).** Inhibition of osteoclastic acid phosphatase abolishes bone resorption. *Biochem Biophys Res Commun*, 159(1):68-71.

**Zaidi M, Adebajo OA, Moonga BS, Sun L, Huang CL (1999).** Emerging insights into the role of calcium ions in osteoclast regulation. *J Bone Miner Res*, 14(5):669-674.

**Ziegler R (2001).** Osteoporose und metabolische Knochenerkrankungen. In: Nawroth PP, Ziegler R (Hrsg.): *Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel*. Springer, Berlin, Heidelberg, S. 443 ff.

**Zhou H, Choong P, McCarthy R, Chou ST, Martin TJ, NG KW. (1994).** In situ hybridization to show sequential expression of osteoblast gene markers during bone formation in vivo. *J Bone Mineral Res*, 9(9):1489-1499.

**Zittermann A (1997).** Pathogenese und Prävention der postmenopausalen Osteoporose. Teil 2: Präventive Maßnahmen. *Ernährungs-Umschau*, 44:51-57.

**Der Lebenslauf wurde aus der elektronischen  
Version der Arbeit entfernt.**

**The curriculum vitae was removed from the  
electronic version of the paper.**

## 10 Danksagung

Herrn **Prof. Dr. med. U. Lange** danke ich für die Überlassung des Themas, die exzellente Betreuung, vertrauensvolle Zusammenarbeit, fortwährende Unterstützung und die Begutachtung der Dissertationsschrift. Ohne sein Fachwissen und ausgesprochenes Engagement wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Meinem Betreuer, Herrn **Dr. med. Z. Erkal**, gilt an dieser Stelle mein größtes Lob für die Unterstützung. Seine Hilfe und Beratung waren mir stets eine große Hilfe. Auch für die Einarbeitung in die Thematik und vor allem für die Mobilisierung und Organisation der zahlreichen Probandengruppen aus weiten Teilen Deutschlands möchte ich ihm danken. Über die Jahre hat sich zwischen uns ein sehr freundschaftliches Verhältnis entwickelt.

Für die Bereitstellung sämtlicher Räumlichkeiten danke ich Herrn **Prof. Dr. U. Müller-Ladner**, dem ärztlicher Direktor der Abteilung für Rheumatologie und Klinische Immunologie der Kerckhoff-Klinik in Bad Nauheim.

**Meinen Eltern** möchte ich danken, dass sie an meinen Geschwistern und mir den Beweis erbracht haben, dass für eine vielseitige und positive Zukunft von Kindern eine liebevolle, einfühlsame und geduldige Erziehung mit Abstand über allen anderen Faktoren steht. Danke für eine Aufopferung ohne Gleichen.

Auch **allen Probanden**, die an dieser Studie teilnahmen, möchte ich meinen Dank aussprechen.



## 11 Erklärung

**Ich erkläre:** Ich habe die vorgelegte Dissertation selbständig, ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.



Diese Studie untersuchte die Migranten-osteomalazie in Hinblick auf:

- Knochendichte
  - Ausgewählte osteologische Marker
  - Vitamin D-Defizit
  - Sekundären Hyperparathyreoidismus
- Türkische Migranten wiesen zu über 40% eine verminderte Knochendichte auf
- Vitamin D-Mangel ist bei türkischen Migranten in Deutschland ohne geschlechtsspezifische Präferenz häufig detektierbar (83,1%)

*édition scientifique*  
**VVB LAUFERSWEILER VERLAG**

VVB LAUFERSWEILER VERLAG  
STAUFENBERGRING 15  
D-35396 GIESSEN

Tel: 0641-5599888 Fax: -5599890  
redaktion@doktorverlag.de  
www.doktorverlag.de

ISBN 3-8359-5476-8



9 117 83835 1954762